

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA



MÁSTER EN CIENCIAS ODONTOLÓGICAS

Trabajo Fin de Máster (2014-2015)

**OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES CAUSADA
POR BIFOSFONATOS EN NIÑOS CON
OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA**

Autora: Leticia Ariño Domingo

Tutor: Manuel Joaquín de Nova García

Osteonecrosis de los maxilares causada por bifosfonatos en niños con Osteogénesis imperfecta.



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

Dpto. de Estomatología IV

D. M JOAQUÍN DE NOVA GARCÍA, PROFESOR TITULAR DE ODONTOPEDIATRÍA, EN LA FACULTAD DE ODONTOLOGÍA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID Y DIRECTOR DEL TÍTULO PROPIO DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID DE ESPECIALISTA EN ODONTOLOGÍA INTEGRADA EN EL NIÑO CON NE.

CERTIFICA: Que **D^a Leticia Ariño Domingo**, ha realizado bajo mi dirección el trabajo de Investigación titulado: "**Osteonecrosis de los maxilares causada por bifosfonatos en niños con Osteogénesis Imperfecta**", reuniendo las condiciones necesarias para ser presentado.

Madrid, 8 de junio de 2015

Una firma manuscrita en tinta azul que dice 'Joaquín de Nova García'.

Fdo: Prof. Dr. M Joaquín de Nova García

Osteonecrosis de los maxilares causada por bifosfonatos en niños con Osteogénesis imperfecta.

AGRADECIMIENTOS

Agradecer a mi tutor, el Prof. Dr. de Nova, su enorme ayuda y dedicación. Gracias por haber aceptado mi tutorización y hacerme partícipe de este proyecto de investigación.

A la Profa. Dra. Mourelle, gracias por su incalculable ayuda.

Este trabajo no hubiera sido posible sin la colaboración de la Dra. Gutiérrez-Díez y de los pacientes de nuestra muestra sometidos a estudio.

A mi familia, en especial a mi padre, por transmitirme su amor hacia la profesión, porque sin su apoyo y su ayuda nunca habría llegado hasta aquí.

ÍNDICE

I.	INTRODUCCIÓN	1 -
1.1.	Aspectos generales de la Osteogénesis Imperfecta.....	2 -
1.1.2	Tratamiento médico de la Osteogénesis Imperfecta con bifosfonatos.....	9 -
1.2.	Complicaciones orales asociadas a los bifosfonatos.....	16 -
II.	ANTECEDENTES.....	29 -
2.1	Osteonecrosis de los maxilares en niños.....	30 -
III.	JUSTIFICACIÓN.....	50 -
IV.	HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS	52 -
V.	MATERIAL Y MÉTODO.....	54 -
5.1	Serie de casos.....	55 -
5.2	Revisión sistemática.....	61 -
VI.	RESULTADOS.....	71 -
6.1	Serie de casos.....	72 -
6.2	Revisión sistemática.....	79 -
VII.	DISCUSIÓN.....	86 -
VIII.	CONCLUSIONES.....	93 -
IX.	BIBLIOGRAFÍA.....	95 -
X.	ANEXOS.....	101 -

I. INTRODUCCIÓN

1.1 ASPECTOS GENERALES DE LA OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA (OI)

Definición:

La Osteogénesis imperfecta (OI) o “enfermedad de los huesos de cristal”, es un trastorno hereditario del tejido conectivo que comprende un amplio espectro de presentaciones fenotípicas. Se trata de un trastorno genéticamente heterogéneo, el 90% de los casos se deben a mutaciones autosómicas dominantes, mientras que el 10% restante se deben a mutaciones autosómicas recesivas o de causa desconocida. Esta enfermedad genética se caracteriza por una reducción de la masa ósea (osteopenia) con fragilidad ósea asociada, que produce susceptibilidad a la fractura, deformidad ósea y un crecimiento deficiente (1).

Epidemiología:

Hay más de 200 desórdenes hereditarios del tejido conectivo (HDCT) considerados un fenómeno infrecuente o raro. Uno de los más comunes es la OI. Es difícil establecer la incidencia exacta de la OI debido a la variabilidad de presentaciones clínicas y la presencia de nuevas mutaciones (2).

La mayoría de los autores citan su incidencia de 1:5000 a 1:20,000 recién nacidos. Esta estimación es a la baja, ya que las formas livianas de la enfermedad frecuentemente no se diagnostican. La OI no tiene prevalencia racial ni de género (2).

Solamente un 0.008% de la población mundial está afectada por la OI. Esto significa que en la actualidad hay unos 0.5 Millones de personas con OI en el mundo. En España podría haber un mínimo de 2700 afectados por alguno de los tipos de OI (2).

Etiología:

La OI es una enfermedad causada por la mutación de un gen encargado de producir una proteína esencial (colágeno tipo I) (2).

El colágeno tipo I es un componente estructural de la matriz extracelular del tejido conectivo, cuya función es proporcionar soporte y resistencia a la tracción a los tejidos. Esta proteína, la más abundante en hueso y piel, es sintetizada en el retículo endoplasmático en forma de molécula precursora tras el ensamblaje de dos cadenas peptídicas de pro-colágeno (codificadas por COL1A1 y COL1A2) en una triple hélice (1).

En la mayoría de los casos, la OI es ocasionada por un fallo en uno de los dos genes que codifican el colágeno I. Es decir, COL1A1, en el cromosoma 17; ó COL1A2, en el cromosoma 7. El defecto influye en la producción de colágeno (2).

Diagnóstico:

El diagnóstico clínico de la OI está basado principalmente en los signos y síntomas de la enfermedad (2):

- Fragilidad y deformidades óseas (en extremidades superiores, inferiores, columna, pecho y cráneo) con tendencia a la fractura;
- Hiperlaxitud de los ligamentos y de la piel;
- Sordera progresiva, que habitualmente comienza entre la segunda y la cuarta década;
- Escleróticas azules o grises;
- Dentinogénesis imperfeta y otras manifestaciones orales.

La historia clínica, el examen físico y la valoración radiológica son el pilar del diagnóstico de la OI. En muchas ocasiones, es difícil diferenciar la OI de otras patologías como el maltrato infantil, la osteoporosis juvenil idiopática y otras patologías óseas. Los hallazgos y la gravedad del cuadro son variables según el tipo de OI (2).

Entre los hallazgos clínicos se encuentran los antecedentes familiares de la enfermedad, historia de fracturas en traumas leves con presencia de deformidades óseas, cifoescoliosis y retraso del crecimiento. Algunos pacientes presentan escleras azules con alteraciones en el esmalte dental (2).

Los hallazgos radiológicos muestran la osteopenia variable relacionada con la gravedad clínica, refracción ósea progresiva, callos múltiples en distintos estadios de consolidación y deformidades óseas por alteración en la remodelación (2).

En el estudio complementario de la OI se toman los marcadores bioquímicos del metabolismo óseo y la densitometría mineral ósea (ODM) tipo DEXA, especialmente para el seguimiento y valoración de la respuesta terapéutica (2).

El diagnóstico de OI es sencillo en individuos con antecedentes familiares o en los que presentan los signos característicos de la enfermedad. Sin embargo en los casos ambiguos es necesaria una evaluación cuidadosa multidisciplinar para diagnosticar la OI (2).

El análisis molecular del colágeno tipo I y sus genes de codificación (COL1A1 y COL1A2) proporcionan información necesaria para el diagnóstico genético. Se realiza examinando la cantidad y la estructura de las moléculas de pro-colágeno tipo I sacadas de los fibroblastos de la piel. El ADN genómico de glóbulos blancos también pueden ser analizado para el diagnóstico de mutaciones. Ambos análisis detectan aproximadamente el 90% de las anomalías del colágeno. Un resultado positivo confirmará el diagnóstico de OI. Sin embargo, un resultado negativo puede ser debido a una mutación no detectada en el colágeno tipo I o porque el paciente presente un tipo de OI no asociada con la mutación del colágeno tipo I. Por lo tanto, un resultado negativo no excluye el diagnóstico de OI (3).

Clasificación:

Se han hecho varias clasificaciones de la OI, la de mayor aceptación en la comunidad científica desde su publicación sigue siendo la de Sillence y cols. (1979), que proponen dividir a los pacientes en 4 tipos en base a criterios clínicos, radiográficos y genéticos (Tabla I) (4).

Aunque los criterios de Sillence fueron propuestos antes de que se identificasen los defectos del colágeno, todavía siguen siendo útiles cuando se adaptan a los nuevos conocimientos respecto a los defectos genéticos y a las distintas histomorfometrías (4).

TIPO I (Leve): Es el tipo más frecuente. Se transmite con carácter autosómico dominante, también por una mutación espontánea. La fragilidad ósea limita la actividad física de estos pacientes por el riesgo de fracturas, no obstante las fracturas suelen reducirse después de la pubertad. No tienen deformidades óseas y los pacientes presentan una estatura normal o cerca de lo normal. Sin embargo, las fracturas vertebrales son típicas y pueden llevar a una escoliosis moderada (3).

TIPO II (Forma letal perinatal): Es la forma más grave. Se transmite con carácter autosómico recesivo. Es letal para el bebé; éste fallece por lo general en el útero, durante el parto o semanas después de éste, aunque hay descritos casos con supervivencia superior. Un fracaso respiratorio es el resultado de múltiples fracturas de las costillas. También se han descrito casos de muerte por constricción del foramen magnum en estos pacientes (3).

TIPO III (Forma deformante progresiva): Forma intermedia. Es la forma más severa de los niños que sobreviven al periodo neonatal. Se transmite con carácter autosómico dominante. El pronóstico es severo debido a la curvatura y fragilidad de las extremidades inferiores. Las escleróticas sólo son azules durante la lactancia. Es degenerativa. Estos pacientes tienen una estatura muy corta y además presentan deformidades en los miembros y en la columna, secundarias a múltiples fracturas (3).

Introducción - 6 -

TIPO IV (Moderada): Forma intermedia. Se transmite con carácter autonómica dominante. Pronóstico leve o moderado. Al igual que la anterior, las escleróticas sólo son azules durante la lactancia. Estos pacientes tienen deformidades óseas moderadas y estatura baja variable. En este último grupo se incluyen todos los individuos que no entran claramente a formar parte de los 3 primeros (3).

	TIPO I	TIPO II	TIPO III	TIPO IV
Herencia	AD	AD	AD	AD
Mutaciones asociadas	Cordón de parada prematuro en COL1A1	Sustituciones de la glicina en COL1A1 o COL1A2	Sustituciones de la glicina en COL1A1 o COL1A2	Sustituciones de la glicina en COL1A1 o COL1A2
Severidad	Leve	Letal	Grave	Media
Fracturas	Pocas a múltiples	Múltiples	Graves incluso costales	Múltiples
Deformidades óseas	Raras	Severas	Variable. Escoliosis grave	Moderada. Escoliosis moderada- leve
Estatura	Normal o ligeramente baja	Baja	Muy baja	Ligeramente baja
Dentinogénesis imperfecta	Rara	Si	Si	50%
Escleróticas	Azules	Azul oscuro	Blancas a grisáceas	Normales
Sordera	50%	—	<50%	100%

Tabla I. Clasificación de Sillence. Tomada de Gutiérrez-Díez 2013 (1).

Hay que añadir que en la OI tipo I existe un defecto cuantitativo en la producción de colágeno tipo I, produciéndose muy poco colágeno, pero de calidad normal. En cambio, en los otros tipos, que corresponden a las formas más graves (OI tipos III y IV), obedecen a un defecto cualitativo (colágeno estructuralmente anormal) (4).

Por ello, la característica clínica relevante de todos los tipos de OI es la fragilidad ósea, cuya severidad incrementa en este orden: el tipo I tiene generalmente menor fragilidad que el tipo IV, y este menor a su vez que el tipo III (3).

Recientemente, a esta clasificación, se le han añadido nuevos tipos de OI (tipos V-XII) relacionados con nuevos genes afectados, pero la mayor parte de los casos pueden ser clasificados dentro de los tipos I-IV de Sillence (1).

Tratamiento:

El tratamiento de la OI es multidisciplinar y está basado en tres pilares: rehabilitación y terapia física, cirugía ortopédica y tratamiento farmacológico(4).

El objetivo de la rehabilitación y terapia física es maximizar la función motora, especialmente importante en la infancia (4).

La rehabilitación física se realiza en centros clínicos especializados en OI en los que el paciente trabaja para fortalecer los huesos y la musculatura. Se realizan pruebas funcionales para registrar la fuerza muscular del paciente (4).

La cirugía ortopédica es complementaria de la rehabilitación física, y en ocasiones, crucial para la bipedestación de estos pacientes. Las osteotomías de los huesos largos con colocación de clavos intramedulares, corrigen la deformidad ósea que impide una función adecuada. Actualmente los cirujanos tienen a su disposición dos tipos de clavos telescópicos, los sistemas intramedulares telescópicos de Fassier-Dubal y los clavos intramedulares telescópicos de Sheffield. Los clavos de Fassier-Dubal tienen la ventaja de su colocación percutánea, minimizando el trauma, permitiendo la reparación de varios huesos en la misma sesión y realización posterior de una rehabilitación precoz (1,4).

Estudios histomorfométricos realizados por Glorieux y cols. demostraron que en la OI se produce un aumento de la actividad osteoclástica y una reducción de la formación de hueso. De estos hallazgos se deducirán dos opciones terapéuticas: reducir la actividad osteoclástica y favorecer la formación ósea (1,4).

Esta reducción de la actividad osteoclástica es factible gracias a la terapia con bifosfonatos. Son fármacos antirresortivos, ampliamente administrados a los niños con OI. Se han observado efectos positivos en la histología del hueso que incluyen un aumento del número de trabéculas y engrosamiento cortical, pero no se ha demostrado una disminución de las fracturas en los huesos largos (1,4).

Para favorecer la formación ósea en niños con OI se utiliza la hormona del crecimiento (GH) que incrementa el remodelado óseo y por tanto la velocidad de crecimiento (1,4).

Los nuevos conocimientos acerca de la fisiopatología de la OI, obtenidos mediante la identificación del defecto génico subyacente, permitirán en un futuro disponer de más opciones terapéuticas para estos niños. Cabe destacar en relación a tratamientos futuros la terapia génica, el trasplante de médula y la inhibición de la expresión del gen mutado (1,4).

1.1.2. TRATAMIENTO MÉDICO DE LA OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA CON BIFOSFONATOS

Agentes farmacológicos incluyendo la calcitonina, hormona paratiroidea, fluoruro sódico, hormona del crecimiento (GH) y vitaminas han sido administrados con el objetivo de reducir fracturas y deformidades óseas en niños con OI. Los bifosfonatos (BF) son actualmente la terapia farmacológica más prometedora para la OI, ya que los ensayos clínicos de estos agentes han demostrado una mejoría en la densidad mineral del hueso (BMD) en estos pacientes (5).

En 1987 Devogelaer publicó el primer artículo en relación al empleo de BF en un niño para tratar la OI. Su hipótesis estaba basada en la extrapolación del empleo de BF en otras enfermedades óseas como la osteoporosis juvenil y la enfermedad Paget (6).

En 1998, Glorieux, que pertenece a la línea de investigación de OI Canadiense, planteó un protocolo para la administración de pamidronato de manera cíclica en niños, el cual supuso la consolidación del tratamiento y es el parámetro actual para el tratamiento médico en pacientes con OI (7).

En 2002, Aström, en otra línea de investigación de OI paralela en Suecia, publicó un artículo en el que hace mención a los efectos beneficiosos del tratamiento con BF en pacientes con OI. Los estudios observacionales del pamidronato intravenoso (i.v.) demuestran una reducción de la tasa de fractura, una disminución de las deformidades de los huesos largos y escoliosis y una mejoría en la funcionalidad (8).

Composición química de los BF:

Los BF son análogos estables del pirofosfato inorgánico (P-O-P) que se caracterizan por la presencia de dos átomos de fósforo unidos a un átomo de carbono (P-c-P), lo que le confiere una gran resistencia a la hidrólisis enzimática y les permite unirse fuertemente a la hidroxiapatita de la matriz mineralizada. Los BF se incorporan al hueso, donde permanecen largo tiempo, se calcula que la vida media del alendronato es de unos diez años (9).

Mecanismo de acción de los BF:

El mecanismo de acción de los BF consiste en la interferencia en procesos bioquímicos específicos de los osteoclastos. Estos compuestos se unen al hueso y estimulan a los osteoblastos, provocando mediante este estímulo una inhibición de la función de los osteoclastos, disminuyendo su número y tiempo de supervivencia y por tanto, se produce una inhibición de la resorción ósea (inhibición de la disolución de los cristales de hidroxiapatita). También tienen un efecto inhibitorio de la proliferación tumoral y de la angiogénesis (6).

Tipos de BF:

Existen dos tipos de BF: los simples (no nitrogenados), a los que se denomina de primera generación y los complejos (nitrogenados) que se designan de segunda y tercera generación (Tabla II) (9).

El mecanismo de acción de los BF difiere según posean o no nitrógeno. Los BF no nitrogenados inhiben la función del osteoclasto y pueden causar su muerte celular. Los BF nitrogenados inhiben la formación de osteoclastos y la resorción del hueso (9).

	Nombre genérico	Nombre comercial	Vía de administración	Actividad antirresortiva relativa
Primera generación	Etidronato	Osteum, Difosfén	Oral	1
	Clodronato	Mebonat, Bonefos	Oral e iv	10
Segunda generación	Tiludronato	Skelid	Oral	10
	Alendronato	Fosamax, Fosavance	Oral	1.000
	Pamidronato	Aredia	Iv	100
Tercera generación	Risedronato	Actonel	Oral	5.000
	Ibandronato	Bonviva	Oral e iv	10.000
	Zolendronato	Aclasta (5mg), Zometa (4mg)	Iv	100.000

Tabla II. Bifosfonatos utilizados en la práctica clínica. Tomada de Atanes-Bonome 2014 (10).

Indicaciones de los BF en niños (11):

- OI;
- Displasia fibrosa del hueso (Síndrome de McCune-Albright);
- Tratamiento crónico con corticoides;
- Anomalías de la matriz ósea (Síndrome de osteoporosis pseudoglioma);
- Defectos primarios en la mineralización del hueso (osteoporosis idiopática juvenil);
- Procesos malignos de hipercalcemia;
- Alteraciones ortopédicas (necrosis traumática avascular de la cabeza del fémur).

Administración de pamidronato intravenoso en niños:

La mayoría de los datos que se tienen sobre el manejo clínico y mecanismos de acción de los BF en niños con OI vienen de estudios con terapia de administración cíclica de pamidronato i.v. en niños con OI moderada y severa (11).

La administración de pamidronato cíclico i.v. es a día de hoy la terapia más empleada en el tratamiento de la OI. La seguridad a largo plazo de este tratamiento durante el crecimiento no se ha podido demostrar. Actualmente, el tratamiento con BF en niños y adolescentes debería ser reservado para pacientes con problemas clínicos significativos, como compresiones vertebrales y deformidades de huesos largos (12).

Las decisiones de tratamiento deben ser dictadas por la severidad clínica más que por la mutación de colágeno, la densidad mineral del hueso o el tipo de OI. Sin embargo, algunos autores afirman que una densidad mineral del hueso baja es justificación suficiente para comenzar la terapia con BF en niños y adolescentes con OI (13).

Se debe comenzar la terapia con BF tan pronto como sea posible para optimizar el potencial de desarrollo. Las infusiones de pamidronato en pacientes de corta edad genera un dolor óseo más leve y los ciclos deben ser más frecuentes (13).

Las consecuencias del tratamiento a largo plazo son desconocidas. Sin embargo, se sabe que los efectos del pamidronato se van haciendo menos evidentes durante la terapia.

El tratamiento cíclico del pamidronato en niños en crecimiento determina que el hueso en formación durante la no administración del fármaco tenga una baja densidad ósea, lo que causa debilidad ósea localizada. Este punto permanece en controversia, puesto que se desconoce si es preferible la administración de infusiones cíclicas o menores dosis sin interrupción del tratamiento (13,14).

El protocolo de administración del pamidronato i.v. es el siguiente (Tabla III) (3):

Edad	Dosis	Frecuencia
< 2 años	0,5mg/kg/día durante 3 días	Cada 2 meses
2,1-3 años	0,75mg/kg/día durante 3 días	Cada 3 meses
> 3 años	1,0 mg/kg/día durante 3 días	Cada 4 meses

Tabla III. Protocolo de administración del pamidronato. Tomada de Glorieux 2008 (3).

En los últimos años se está utilizando zolendronato i.v., BF con ventajas sobre el pamidronato, al ser más potente se necesita menos cantidad y dura más el efecto, lo que permite alargar el intervalo de tiempo entre los ciclos, se administra en una única dosis por ciclo y en menor tiempo (1).

BF orales versus BF intravenosos:

La medicación oral tiene ventajas prácticas sobre las infusiones i.v.. Los pacientes que toman BF orales (alendronato 1mg/kg/semana durante 3 años) deben tomar una serie de precauciones (beber el medicamento con un vaso grande de agua y permanecer en una posición erguida durante al menos 30 minutos) (13).

Los BF orales tienen desventajas como el menor seguimiento en el cumplimiento del tratamiento y la aparición de problemas gastrointestinales. Los BF i.v. permiten administrar dosis más altas con menor frecuencia que los BF orales (13).

Beneficios de la terapia con BF:

El tratamiento con pamidronato en niños y adolescentes es seguro a corto plazo y está asociado a una ganancia de fuerza muscular, aumento de la densidad y tamaño de los cuerpos vertebrales, reducción/supresión del dolor óseo crónico, incremento de la tasa de crecimiento y engrosamiento de la cortical ósea (11,15)

Se ha demostrado un incremento de la densidad mineral del hueso (BMD) en individuos afectados con OI tratados con BF orales o i.v.. Estudios histológicos muestran un aumento del número de trabéculas óseas y engrosamiento de la cortical, así como un aumento de los de los Z Scores vertebrales en el DXA. Los estudios en niños muestran que las ganancias son máximas en los 2-4 primeros años del tratamiento. Sin embargo, no se puede afirmar que este aumento de la BMD sea responsable de la reducción de fracturas óseas y de la mejoría de la funcionalidad clínica (5,14,16,17)

Los estudios controlados demuestran que los BF mejoran la geometría vertebral, pero no se ha demostrado una disminución de fracturas en los huesos largos (5).

Efectos secundarios del tratamiento con BF:

En general los efectos secundarios del tratamiento con BF son leves y pasajeros. El más frecuente es un cuadro pseudogripal en el primer ciclo. En los bebés se puede añadir un componente de broncoespasmo. La hipocalcemia asintomática es también frecuente en cualquiera de los ciclos. Otros efectos: dolor en la zona de la administración por flebitis y gastroenteritis, sobre todo en el primer ciclo (1,13,18).

Un inconveniente de los fármacos antiresortivos es que disminuyen la actividad de la modelación y remodelación ósea, un descenso sostenido durante el crecimiento de la remodelación ósea, puede resultar perjudicial, al poderse acumular residuos de cartílago de crecimiento en el tejido óseo trabecular, este cartílago calcificado tiene una alta densidad mineral (aumenta el valor de la densitometría) pero es menos resistente y se puede fracturar; por otra parte la baja actividad remodeladora puede retrasar la regeneración ósea tras la realización de osteotomías en los enclavamientos intramedulares, esto hace que se recomiende retrasar el ciclo de tratamiento en 4-6 meses tras estas intervenciones; pero no tras una fractura (1,13,18).

1.2 COMPLICACIONES ORALES ASOCIADAS A LOS BIFOSFONATOS

Osteonecrosis de los maxilares (ONM):

Los BF han sido muy utilizados en el tratamiento de la osteoporosis, de las metástasis óseas del cáncer de mama y del mieloma múltiple. Pamidronato y ácido zoledrónico son los fármacos de esta familia que se asocian al mayor número de casos de ONM, aunque el proceso también se ha observado asociado a otros fármacos de la misma familia menos potentes como el alendronato (19).

Marx fue el primero en publicar una serie de 36 casos de ONM asociada a la administración de BF en el año 2003 (20,21).

En España Bagan publica la primera serie de diez casos de ONM asociada a BF en el año 2005 (22).

En los últimos años, se han detectado nuevos casos de ONM en pacientes con cáncer que recibían BF i.v. como parte de su tratamiento. Los BF i.v. se utilizan en el tratamiento de pacientes con cáncer y metástasis ósea, para la prevención de las complicaciones óseas como pueden ser: fracturas patológicas, compresión medular, radiación y/o cirugía ósea, y para el tratamiento de la hipercalcemia inducida por el tumor. Estas complicaciones impactan negativamente y de forma significativa en la calidad de vida de los pacientes, así como en su supervivencia (19).

Definición de ONM:

La ONM es una enfermedad que cursa con exposición ósea y retraso en la cicatrización de los procesos alveolares. Además los pacientes deben cumplir las siguientes características (23,24):

1. Tratamiento actual o previo con BF;
2. Hueso necrótico expuesto en la región maxilofacial que persiste más de 8 semanas;
3. No antecedentes de radioterapia en la región maxilofacial.

Diagnóstico diferencial de la ONM:

Las entidades que deben considerarse dentro del diagnóstico diferencial de la ONM son (23):

- Enfermedad periodontal;
- Gingivitis;
- Mucositis;
- Osteomielitis;
- Sinusitis;
- Patología periapical causada por caries;
- Alteraciones de la articulación temporomandibular;
- Osteorradionecrosis;
- Neuralgia inducida por osteonecrosis cavitacional;
- Tumores de hueso o metástasis.

Epidemiología de la ONM:

La incidencia de la ONM en pacientes oncológicos que reciben BF i.v. oscila entre el 0,8-12% y con los BF orales entre el 0,01 y el 0,04% (25).

Aunque se han descrito en una gran variedad de tumores que causan la ONM, el mieloma múltiple es el más frecuente, seguido del cáncer de mama. La edad media es de 65,5 años, encontrándose el pico de edad entre la séptima y octava década. La relación hombre/mujer es 2:2,6 e incluso 2:3. La mandíbula es el hueso más afectado (19,26).

Factores de riesgo de la ONM:

Los *factores de riesgo generales* más importantes en el desarrollo de ONM son los relacionados con los BF i.v. (nitrogenados) de alta potencia (pamidronato, zolendronato) administrados: la duración de tratamiento con BF, el número de infusiones, el protocolo de tratamiento, la dosis acumulada, etc. Los antecedentes de irradiación y el uso de corticoides son también factores de riesgo (24,26,27).

Los *factores de riesgo locales* son las extracciones dentales (70% de los casos de ONM), las cirugías orales, los implantes dentales y las lesiones traumáticas. Entre los *factores demográficos y sistémicos* se encuentran la edad avanzada, obesidad, tabaco, alcohol, alteraciones genéticas, raza caucásica, diagnóstico de cáncer y osteoporosis (24,26,28).

Fisiopatología de la ONM:

No se ha podido establecer cuál es el mecanismo patogénico de la enfermedad. Se cree que está en relación con el bloqueo de calcio y la hidroxapatita del hueso, con la inhibición de los osteoclastos y con la inhibición de la angiogénesis que provocan los BF. Se produce una falta de aporte vascular y de remodelación y de regeneración ósea. Sobre un

hueso así predispuesto cualquier traumatismo puede provocar focos de necrosis que los sistemas de regeneración ósea van a ser incapaces de reparar (25,28,29).

Manifestaciones clínicas de la ONM:

La ONM se manifiesta clínicamente como una exposición ósea (hueso de color blanco amarillento) en la cavidad oral. Al principio, es asintomática, pero se convierte en sintomática cuando se genera una infección secundaria o tras un traumatismo en el tejido blando adyacente y/u opuesto. Pueden producirse pérdidas de piezas dentarias, inflamación de tejidos blandos, fistulas, dolor, disestesias, abscesos dentales, etc. Los síntomas pueden aparecer espontáneamente en el hueso o, más frecuentemente, en el sitio de una extracción dental previa (25,27).

Estadios clínicos de la ONM:

Ruggiero y cols. propusieron una clasificación de los estadios clínicos basada en los síntomas clínicos y en la presencia de lesiones y complicaciones. Esta clasificación es útil a la hora de planificar el tratamiento y establecer unos criterios internacionales de la ONM (Tabla IV) (30).

Estadio 0	Presencia de fistula oral, no hay exposición ósea.
Estadio 1	Exposición de hueso necrótico sin síntomas.
Estadio 2	Exposición de hueso necrótico con síntomas.
Estadio 3	Fracturas mandibulares, fistulas orales, osteolisis extendidas al borde inferior de la mandíbula.

Tabla IV. Estadios clínicos de la ONM de Ruggiero y cols 2009. Tomada de Bagan 2012 (31).



Figura 1. Osteonecrosis del maxilar superior en estadio 0, sin hueso necrótico expuesto. Tomada de Bagan 2009 (27).



Figura 2. Osteonecrosis del maxilar superior en estadio 1. Tomada de Bagan 2009 (27).



Figura 3. Osteonecrosis de la mandíbula en estadio 2. Tomada de Bagan 2009 (27).



Figura 4. Osteonecrosis de la mandíbula en estadio 3. Tomada de Bagan 2009 (27).

Pruebas complementarias en el diagnóstico de la ONM:

La más utilizada es la *ortopantomografía*, que en estadios precoces no aporta información. Posteriormente se ven áreas radiolúcidas y radiopacas, relacionadas con secuestros óseos e incluso destrucción ósea (osteólisis) (23,27).

La *tomografía computarizada* y la *resonancia magnética* permiten un diagnóstico precoz y establecen la verdadera extensión de la osteonecrosis (estadio clínico) (23,27,32).

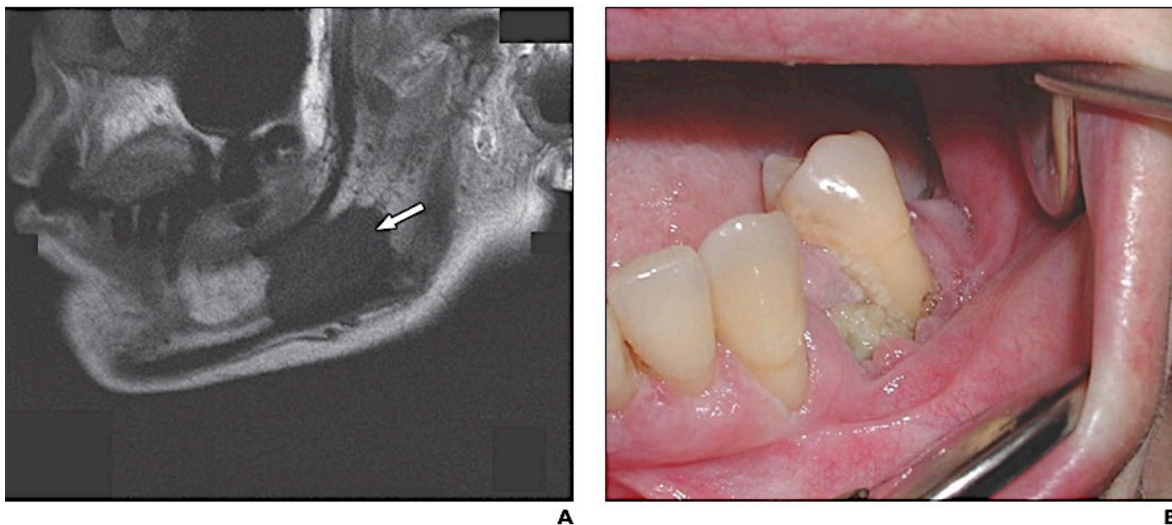


Figura 5 A. Resonancia magnética que muestra una lesión focal de ONM que afecta a la rama mandibular.
Tomada de García-Ferrer 2008 (32).

Figura 6 B. Fotografía que muestra la imagen clínica de la ONM. Tomada de García-Ferrer 2008 (32).

Se recomienda la realización de *cultivos microbiológicos* y *antibiograma* (23).

La *biopsia ósea* solo se hará si se sospecha que la lesión guarda relación directa con la enfermedad (neoplasia) que motivó la utilización de los BF i.v. (23).

La determinación sérica del *telepéptido c-terminal del colágeno tipo I* (CTX) no es predictiva del desarrollo de ONM a nivel individual, pero puede identificar a aquellos pacientes que se encuentran en zona de riesgo (23,25):

- Si CTX < 100 pg/ml = riesgo alto.
- Si CTX entre 100 y 150 pg/ml = riesgo moderado.
- Si CTX > 150 pg/ml = riesgo bajo.

Tratamiento y prevención de la ONM:

En la actualidad, no se dispone de un tratamiento eficaz y definitivo de la ONM. El tratamiento de la ONM establecido es difícil, requiere largo tiempo, es invasivo y de pronóstico incierto. Por lo tanto, es muy importante encaminar todos los esfuerzos a mejorar la prevención, comenzando por la identificación de aquellos pacientes con mayor riesgo de desarrollarla. Las medidas preventivas y terapéuticas se basan en series de casos de pacientes y en opiniones de expertos (23,29).

1. Prevención (10,23,29):

Pacientes tratados con BF i.v:

Dado que no se han publicado casos de ONM por debajo de los 6 meses de administración del BF i.v., hay autores que proponen que no se contraindiquen los procedimientos invasivos que puedan ser necesarios durante los 3 primeros meses de tratamiento.

- a. *Antes y durante los 3 primeros meses de la administración del tratamiento i.v. en pacientes asintomáticos:*

El objetivo en este grupo de pacientes es minimizar el riesgo de desarrollar la ONM. Se debe retrasar el inicio de la terapia con BF hasta que la salud dental sea óptima.

Se debe informar al paciente de los riesgos relacionados con la cirugía dentoalveolar una vez que se ha instaurado el tratamiento y de la persistencia del riesgo un largo periodo de tiempo después del mismo.

Se debe educar al paciente sobre la importancia del mantenimiento de la higiene bucal y acudir lo más pronto posible a su odontólogo ante cualquier síntoma.

Se deben realizar todos los tratamientos odontológicos no invasivos apropiados para alcanzar un buen nivel de salud oral, los cuales pueden realizarse durante la administración del BF.

Si el paciente presenta focos infecciosos, tanto dentoalveolares como periodontales, deben ser tratados de inmediato y deben ser extraídas todas las piezas dentales de pronóstico incierto. Se recomienda esperar 14 a 21 días entre la exodoncia y el inicio del BF i.v. para que se cure la misma.

La colocación de implantes intraóseos es un tema controvertido. No se recomienda la colocación de implantes antes de la administración de BF i.v. si se espera que no haya finalizado el periodo de osteointegración en ese momento.

Si el paciente precisa una cirugía dentoalveolar debe ser completada en este momento.

Se debe evaluar y corregir la posible existencia de traumatismos protésicos.

b. Durante la administración del tratamiento i.v. (después de los 3 primeros meses de tratamiento) en pacientes asintomáticos:

Se recomiendan revisiones odontológicas periódicas cada 3-4 meses según unos autores o cada 6 meses según otros. Es de gran importancia mantener una buena higiene oral para

prevenir una enfermedad dental que pueda requerir cirugía dentoalveolar.

Debe evitarse la realización de cualquier tipo de cirugía oral que dañe el hueso.

Ante la presencia de un foco infeccioso, el tratamiento de los conductos debe ser la primera indicación, procurando un mínimo traumatismo periapical y periodontal, con cobertura antibiótica.

Si hay piezas dentales inviábiles, debe extraerse la corona y tratar con endodoncia las raíces.

No deben realizarse implantes dentales en los pacientes oncológicos expuestos a los BF i.v. más potentes (zoledronato y pamidronato) o administrados con mucha frecuencia (4 a 12 veces al año).

c. Después del tratamiento i.v. en pacientes asintomáticos:

Deberá evitarse la realización de cualquier tipo de cirugía oral, al menos, durante un periodo no inferior a los 10 años de la última administración del BF.

El odontólogo deberá motivar y mantener un riguroso control de la salud oral del paciente durante largo tiempo.

Pacientes tratados con BF orales:

a. Antes de la administración del BF oral:

Se debe informar y recomendar a los pacientes evaluar su salud oral y los especialistas en salud oral tienen 3 años para poder realizar el tratamiento que consideren necesario para alcanzar el óptimo estado de salud oral.

- Pacientes asintomáticos con menos de 3 años de tratamiento con BF oral y sin factores de riesgo:

Se puede realizar cualquier tipo de tratamiento quirúrgico y rehabilitador, pero se deberá obtener un consentimiento informado que incluya el riesgo de desarrollar ONM y se deberá controlar periódicamente (al menos anualmente) el estado de salud oral.

- Pacientes asintomáticos con menos de 3 años de tratamiento con BF oral y con factores de riesgo (glucocorticoides y edad por encima de 70 años):

Se recomienda la suspensión del BF oral durante, al menos, 3 meses antes de la cirugía oral y no se debe reiniciar hasta que haya concluido la cicatrización de la herida quirúrgica, además del consentimiento informado y del control periódico, al menos anual, del estado de salud oral.

- Pacientes asintomáticos con más de 3 años de tratamiento con BF oral, con o sin factores de riesgo (glucocorticoides y edad por encima de 70 años):

Las mismas recomendaciones que en el grupo precedente.

2. Tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares relacionada con los BF (10,23,29):

Las pautas generales del tratamiento de la ONM son: higiene oral y colutorios con clorhexidina al 0,12%, tratamiento antibiótico de forma continua o intermitente (Tabla V) y evitar cirugía o desbridamiento amplio en la medida de lo posible.

De primera elección	No alergia a la penicilina	Alergia a la penicilina
	Amoxicilina 500 mg/6 h, oral	Ciprofloxacino 500 mg/12 h, oral
	Penicilina V-K 500 mg/6 h, oral	Levofloxacino 500 mg/24 h, oral
Si la infección es resistente o muy sintomática	Amoxicilina/ácido clavulánico 2.000/125 mg/12 h, oral	Eritromicina 400 mg/8 h, oral
	Se añade al tratamiento previo	Azitromicina 250 mg/24 h, oral
Si la infección es severa (celulitis): paciente ingresado	Clindamicina 300 mg/8 h, oral	Doxiciclina 100 mg/24 h, oral
	Metronidazol 500 mg/8 h, oral	
	Amoxicilina-clavulánico 1.000/200 mg cada 6 h, IV	Ciprofloxacino 500 mg/12 h, IV
	+	+
	Metronidazol 500 mg/8 h, IV	Metronidazol 500 /8 h, IV
		Eritromicina 400 /8 h, IV

Tabla V. Antibióticos utilizados en el tratamiento de la ONM relacionada con el tratamiento con bifosfonatos. Tomada de Atanes-Bonome 2014 (10).

Se deben evitar los procedimientos quirúrgicos dentoalveolares en los pacientes con ONM establecida, porque el área quirúrgica puede llevar a una nueva área de hueso necrótico expuesto (33).

Otras modalidades terapéuticas utilizadas en algunos casos son: el oxígeno hiperbárico, plasma rico en plaquetas con factores de crecimiento, proteína morfogenética ósea, hormona paratiroidea y laserterapia de bajo nivel.

Hasta el momento actual, no hay evidencias claras de que la suspensión del BF i.v. mejore la evolución del cuadro clínico de la ONM. La suspensión del tratamiento con los BF i.v. no ofrece beneficios a corto plazo. Sin embargo, si las condiciones sistémicas lo permiten, la interrupción a largo plazo puede ser beneficiosa para la ONM ya establecida, en la reducción del riesgo de desarrollarla en nuevos sitios y en la reducción de los síntomas clínicos. Los riesgos y beneficios de continuar con la terapia con BF deben ser consensuados entre el oncólogo, el cirujano oral y maxilofacial y el paciente.

La AAOMS considera que la suspensión del BF oral en los pacientes con ONM se asocia a una mejoría clínica gradual de la misma. Por lo tanto, si las condiciones sistémicas del paciente lo permiten, se debe consensuar la suspensión del BF oral con el médico prescriptor y con el paciente.

Factores que se deben recoger para la realización de futuros estudios de la ONM (23):

A. Paciente:

1. Edad
2. Sexo

B. Diagnóstico de lesión:

1. Presencia/ausencia/duración de la exposición ósea (documentado por un clínico).
2. Presencia/ausencia de la historia de radiación terapéutica.
3. Posición anatómica (p. ej., cavidad bucal, canal auditivo).

C. Historia clínica:

1. Acontecimientos específicos previos (extracción, procedimiento quirúrgico, etc.).
2. Tiempo transcurrido desde el diagnóstico clínico de la lesión.
3. Posición específica de lesión.

D. Historia médica de administración de los BF:

1. Medicina/as administrada/as.
2. Dosis.
3. Duración de la terapia hasta el diagnóstico clínico de la lesión.

E. Indicación para terapia con BF:

1. Enfermedad (osteoporosis, mieloma, etc.).
2. Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de enfermedad hasta el diagnóstico clínico de la lesión.

F. Otras patologías:

1. Diagnósticos de las otras patologías.
2. Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de otras patologías hasta la aparición de la lesión.

G. Medicamentos de las otras patologías:

1. Identificación de los medicamentos.
2. Dosis de los medicamentos de las otras patologías y duración de la terapia hasta el diagnóstico clínico de la lesión.

II. ANTECEDENTES

OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES (ONM) EN NIÑOS CON OI

Los antecedentes bibliográficos más destacados que se han publicado sobre la ONM en niños con OI son, por orden de publicación de más antiguo a más reciente:

-En primer lugar **Brown y cols. en el año 2008**, publican en la revista Clinical Endocrinology un trabajo titulado:” **La osteonecrosis de los maxilares asociada a los bifosfonatos: ¿cuál es su incidencia en niños?**”. Su muestra engloba 42 pacientes, 37 de ellos con OI, con una edad media de 8,25 años (Tabla VI). Los pacientes fueron tratados entre Octubre de 2002 y Diciembre de 2006 en el departamento de Endocrinología del Royal Children’s Hospital de Melbourne, Australia (34).

Número de pacientes	42 (28 niños/14 niñas)
Número de pacientes con OI	37
Edad de los pacientes	Media de 8,25 años

Tabla VI. Número y edad de la muestra.

De los 42 pacientes, 37 recibían infusiones de pamidronato y ácido zoledrónico i.v., 4 pacientes recibían infusiones de ácido zoledrónico i.v. y un paciente recibía infusiones de pamidronato i.v. (Tabla VI) (34).

Los ciclos de pamidronato administrados eran cada 2 meses 1mg/kg/dosis y el ácido zoledrónico era administrado cada 4 meses 0,04-0,05 mg/kg/dosis (Tabla VII) (34).

Bifosfonato	Dosis (mg/kg)	Protocolo
Pamidronato	1	Cada 2 meses
Ácido zoledrónico	0,04-0,05	Cada 4 meses

Tabla VII. Protocolo de los bifosfonatos administrados.

La edad media de duración del tratamiento es de 6,5 años y la media de infusiones administradas a los pacientes es de 29,6 (34).

Se calculó la dosis acumulativa de los BF administrados. La media de la dosis acumulativa de pamidronato es de 11900 mg después de una media de 19,8 mg/kg de dosis administradas. La media de la dosis acumulativa de ácido zoledrónico es de 29,4 mg después de una media de 0,49 mg/kg de dosis administradas (Tabla VIII) (34).

Bifosfonato	N	Edad de comienzo	Infusiones	Dosis (mg/kg)	Dosis acumulativa (mg)
Pamidronato	1	5,1	60	60	3600
Ácido Zoledrónico	4	8,14	8,9	0,44	26,4
Ácido Zoledrónico y Pamidronato	37	8,26	APD 21,8 ZA 10,1	APD 21,8 ZA 0,51	APD 1300 ZA 30,6
Total	42	8,25	APD 19,8 ZA 9,8	APD 19,8 ZA 0,49	APD 1188 ZA 29,4

Tabla VIII. Dosis acumulativa de los bifosfonatos. Tomada de Brown 2008 (34).

Se realizó una exploración dental, clínica y radiográfica a los 42 pacientes sometidos a tratamiento con BF. No se detectó ONM en ninguno de los pacientes evaluados (34).

Once pacientes fueron sometidos a un procedimiento dental invasivo y ninguno tuvo complicaciones postoperatorias (Tabla IX) (34).

Los dientes fueron extraídos por motivos ortodóncicos, caries, dientes no rehabilitables y presencia de odontomas. Ninguno de los dientes fueron extraídos por movilidad periodontal debida a periodontitis. Se realizó un tratamiento endodóntico en un incisivo inferior a un paciente después de sufrir un traumatismo (34).

N	Diagnóstico	Edad de comienzo	APD duración	ZA duración	Procedimiento dental
1	OI	7,45	2,08	1,35	Extracción de dos dientes deciduos.
2	Síndrome de McCune Albright	9,69	6,57/7,75	0,00/0,86	Extracción quirúrgica de dos las muelas del juicio superiores y dos dientes deciduos. Exposición quirúrgica del canino permanente superior izquierdo.
3	OI	2,88	5,33	1,89	Extracción de dos dientes deciduos.
4	OI	5,61	4,67	2,21	Extracción de tres dientes deciduos.
5	OI	12,47	4,66	0,00	Extracción de un diente deciduo.
6	Síndrome de McCune Albright	4,99	1,72	0,33	Extracción de un odontoma.
7	OI	1,65	3,87	0,00	Extracción de dos dientes deciduos.
8	OI	10,41	0,35	0,00	Extracción quirúrgica de dos dientes permanentes y extracción simple de dos dientes deciduos y dos permanentes.
9	OI	6,83	2,32	0,77	Extracción de un diente deciduo.

10	OI	5,33	2,38	0,00	Extracción de un diente deciduo.
11	OI	5,50	0,07	0,00	Extracción de cuatro dientes deciduos.

Tabla IX. Procedimientos dentales realizados. Tomada de Brown 2008 (34).

Todos los pacientes habían recibido pamidronato antes de la extracción y 6 habían recibido ácido zoledrónico. La duración media del tratamiento con pamidronato antes de la extracción es de 3,5 años, correspondiente a una dosis acumulativa de 1250 mg. La duración media de tratamiento con ácido zoledrónico antes de la extracción es de 1,2 años correspondiente a una dosis acumulativa de 11,1 mg (34).

Concluyen que la ONM hasta ahora no ha sido demostrada en este grupo de pacientes (34).

-El estudio que se ha revisado con mayor número de pacientes con OI es el de **Chahine y cols. en el año 2008** titulado “ **Curación del alveolo tras un procedimiento de extracción en pacientes pediátricos tratados con pamidronato intravenoso**”. Publican una investigación en la revista Journal of Pediatrics, donde se estudia la incidencia de ONM en 278 pacientes que habían recibido pamidronato i.v. durante la niñez o la adolescencia. De los 278 pacientes, 221 padecían OI (35).

Entre Octubre de 1992 y Diciembre de 2006, los pacientes recibieron al menos 1 ciclo de pamidronato i.v. en el Hospital Shriners para Niños en Montreal (35).

Los pacientes, con un promedio de edad de 14,7 años, habían recibido infusiones cíclicas de pamidronato durante una media de 4.6 años (Tabla X) (35).

Número de pacientes	278 (142 niños/136 niñas)
Número de pacientes con OI	221
Edad de los pacientes	14,7 años de promedio de edad

Tabla X. Número y edad de la muestra.

Los ciclos de pamidronato i.v. se administraban durante 3 días consecutivos. La dosis anual de pamidronato era de 9mg/kg de peso (Tabla XI) (35).

Bifosfonato	Dosis anual (mg/kg)	Protocolo
Pamidronato	9	3 días consecutivos

Tabla XI. Protocolo de los bifosfonatos administrados.

Ninguno de los 278 pacientes a los que se les pudo hacer un seguimiento presentó síntomas de ONM (35).

Se realizaron extracciones dentales en 113 pacientes durante o después del tratamiento con pamidronato. Ninguno de los pacientes, ni tutores de los mismos, refirió complicaciones postoperatorias después del tratamiento dental (35).

Se pudo obtener el historial dental de 66 pacientes (25 mujeres y 41 hombres) en los que se realizó un seguimiento durante una media de 14 años (35).

La dosis media acumulativa de pamidronato antes de la extracción dental era de 40 mg/kg de peso. La duración media de tratamiento con pamidronato antes de la extracción dental era 4.6 años (Tabla XII) (35).

Dosis media acumulativa (mg/kg de peso)	40
Duración media de tratamiento con pamidronato	4,6 años

Tabla XII. Dosis acumulativa de los bifosfonatos.

Estos 66 pacientes habían sufrido un total de 250 extracciones dentarias (178 dientes primarios, 72 permanentes). Las indicaciones para las extracciones dentales fueron: dientes incluidos, dientes fracturados, abscesos odontogénicos, dientes primarios retenidos, dientes anquilosados, erupciones ectópicas y terapias preortodóncicas (Tabla XIII) (35).

Motivo de realización de las extracciones	Dientes incluidos	35
	Dientes fracturados	13
	Absceso odontogénico	45
	Dientes primarios retenidos	80
	Dientes anquilosados	1
	Erupción ectópica o Terapia preortodóncica	76
Total	250 extracciones 66 pacientes	(178 dientes primarios, 72 permanentes)

Tabla XIII. Procedimientos dentales realizados.

En 40 extracciones fue necesario la realización de un colgajo dental, osteotomía y odontosección (35).

La prescripción de profilaxis antibiótica se realizó en 41 extracciones de 12 pacientes (35).

Un total de 163 dientes fueron extraídos durante el tratamiento activo de pamidronato.

La media de tiempo entre el último ciclo de pamidronato antes de la extracción dental y el primer ciclo de pamidronato después de la extracción dental eran respectivamente de 63 y 69 días (35).

Se realizó un seguimiento postoperatorio de una media de 86 días, además de un contacto telefónico con los pacientes durante una media de 908 días después de las extracciones (35).

En este estudio no se encuentra ningún caso de ONM entre los 278 pacientes que habían recibido pamidronato, aun siendo un grupo de pacientes con factores de riesgo para poder desarrollar ONM, como la extracción dental y tratamiento prolongado con BF i.v. (35).

-El siguiente estudio a destacar es el realizado por **Malmgren y cols. en el año 2008**. Publican en la revista Journal of Oral Pathology & Medicine un artículo titulado **“Ningún caso de ONM en pacientes jóvenes con OI tratados con bifosfonatos”** (36).

Se administraban infusiones cíclicas de pamidronato i.v. a 64 pacientes con OI que tenía entre 3 meses y 20,9 años al inicio del tratamiento en el centro Nacional Sueco de niños y adolescentes con OI (Tabla XIV) (36).

Número de pacientes con OI	64
Edad de los pacientes	de 3 meses a 20,9 años

Tabla XIV. Número y edad de la muestra.

Las infusiones de pamidronato eran de 10 mg/m² los 3 primeros meses, 20 mg/m² los 3 meses siguientes seguido de dosis de 30-40 mg/m² durante el resto del tratamiento (Tabla XV) (36).

Durante 0.5-12.5 años de tratamiento (4,5 años de media), se administró una dosis total de 140-4020mg/m² (media de 1623 mg/m²) de pamidronato por paciente (36).

Diez pacientes siguieron con alendronato oral (70mg/semana) y dos con ácido zoledrónico (4mg/año) (Tabla XV) (36).

N	Bifosfonato	Dosis (mg/m ²)	Dosis total por paciente
64	Pamidronato	10 mg/m ² los 3 primeros meses 20 mg/m ² los 3 meses siguientes 30-40 mg/m ² el resto del tratamiento	Media de 1623 mg/m ²
10	Alendronato	70 mg/semana	
2	Ácido zoledrónico	40 mg/año	

Tabla XV. Protocolo de los bifosfonatos administrados.

Se realizaron 38 procedimientos dentales en 22 pacientes a la edad de 3,4-31,9 años (12,2 años de media). La exploración dental clínica y radiológica fue realizada hasta 8 años después de la cirugía (Tabla XVI) (36).

Las indicaciones para los procedimientos quirúrgicos (extracción, colocación de implantes, cirugía ortognática, cirugía periapical) fueron: dientes incluidos que debían ser extraídos por motivos ortodóncicos, cambios periapicales en dientes primarios, anquilosis dentarias y osteítis (Tabla XVI) (36).

N	Sexo	Duración del tratamiento (años)	Edad de comienzo del tratamiento (años)	Dosis antes de la cirugía (mg/m ²)	Dosis después de la cirugía (mg/m ²)	Edad en la cirugía (años)	Tipo de cirugía	Sitio de la cirugía	Motivo de la cirugía
1	F	2,0	20,9	630	0	30,7	Extracción	Mandíbula	Fractura radicular
1	F			630	0	31,9	Implantes	Mandíbula	
2	M	2,3	18,3	720	0	22,0	Cirugía ortognática	Maxilar y Mandíbula	Maloclusión
3	F	4,0	14,9	770	360	18,3	Extracción	Maxilar	Ortodóncicos
4	F	2,0	14,0	540	0	20,0	Cirugía	Maxilar	Impactación

Osteonecrosis de los maxilares causada por bifosfonatos en niños con Osteogénesis imperfecta.

5	F	6,4	11,7	140	2320	12,2	Extracción	Maxilar	Ortodóncicos
6	F	4,0	10,8	860	210	15,8	Cirugía	Maxilar y Mandíbula	Osteítis e impactación
7	M	3,0	10,3	960	240	12,8	Extracción	Maxilar y Mandíbula	Ortodóncicos
7	M			1040	60	13,0	Cirugía	Maxilar y Mandíbula	Ortodóncicos
8	F	4,8	10,0	1280	240	13,8	Extracción	Maxilar	Ortodóncicos
8	F			1340	180	14,1	Extracción	Maxilar	Ortodóncicos
8	F			1430	90	14,3	Cirugía	Maxilar	Ortodóncicos
9	M	4,3	9,0	1090	360	12,4	Extracción	Maxilar	Ortodóncicos
10	M	4,3	8,8	1280	0	8,7	Endodoncia	Maxilar	Osteítis
11	F	5,8	7,6	810	1140	10,3	Extracción	Mandíbula	Ortodóncicos
11	F			1320	630	11,7	Extracción	Maxilar	Ortodóncicos
11	F			1380	570	11,8	Extracción	Maxilar	Ortodóncicos
11	F			1680	270	12,7	Extracción	Maxilar	Ortodóncicos
12	F		7,0	2910	640	14,4	Extracción	Maxilar	Ortodóncicos
12	F	8,7		3070	480	14,8	Extracción	Maxilar	Ortodóncicos
13	F		7,3	470	1470	9,1	Extracción	Maxilar	Ortodóncicos
13	F	6,0		1610	330	12,5	Extracción	Mandíbula	Ortodóncicos
13	F			1730	210	12,7	Extracción	Maxilar	Ortodóncicos
13	F			1760	180	12,9	Cirugía	Maxilar	Ortodóncicos
14	M	5,3	6,1	10	1710	5,8	Extracción	Maxilar y Mandíbula	Osteítis
14	M			40	1680	6,4	Extracción	Maxilar y Mandíbula	Osteítis
14	M			80	1640	6,6	Extracción	Maxilar y Mandíbula	Osteítis
14	M			440	1280	7,5	Extracción	Maxilar y Mandíbula	Osteítis
15	M	5,5	4,4	720	1320	5,8	Extracción	Mandíbula	Osteítis
15	M			1960	80	8,8	Extracción	Mandíbula	Osteítis
16	F	3,4	4,3	960	240	7,8	Extracción y cirugía	Maxilar y Mandíbula	Ortodóncicos
17	F	8,4	3,9	2720	320	11,6	Extracción	Maxilar	Ortodóncicos
18	M	9,0	3,7	2810	880	11,2	Extracción	Maxilar	Ortodóncicos

19	F	4,0	3,3	630	840	5,2	Extracción	Mandíbula	Osteítis
20	M	7,9	3,1	2630	0	11,3	Extracción	Maxilar	Ortodóncicos
21	M	9,3	2,7	210	2570	4,7	Extracción	Maxilar	Ortodóncicos
22	M	6,5	0,3	1170	1480	3,4	Extracción	Maxilar	Osteítis
22	M			1610	1040	4,4	Extracción	Mandíbula	Osteítis

Tabla XVI. Datos clínicos de los pacientes tratados con pamidronato sometidos a cirugía oral. Tomada de Malmgren 2008 (36).

Después de una extracción complicada en un paciente se produjo alveolitis seca que se trató con antibiótico. Ninguno de los 64 pacientes presentó algún signo clínico de ONM (36).

-El cuarto estudio al que se hace referencia es el publicado por **Schwartz y cols. en el año 2008**, en la revista Journal of the Canadian Dental Association titulado **"Bifosfonatos, Osteonecrosis, Osteogenesis Imperfecta y extracciones dentales: Serie de Casos"** (37).

Un total de 15 pacientes con OI, a los que se les realizaron extracciones dentales, fueron examinados en el Hospital Infantil de Montreal entre 2000 y 2006. Los niños y adolescentes de la muestra tenían entre 2 y 16 años (Tabla XVII) (37).

Número de pacientes con OI	15
Edad de los pacientes	Entre 2 y 16 años

Tabla XVII. Número y edad de la muestra.

Bifosfonato	Duración terapia con Bifosfonatos
Pamidronato	Media de 4,6 años (0-21,9) años

Tabla XVIII. Bifosfonato administrado.

En total se realizaron 60 extracciones dentales que se realizaron por motivos de infección y para evitar complicaciones dentales (Tabla XIX) (37).

N	Sexo	Edad en momento de la extracción (años)	Diente extraído	Terapia con BF	Cobertura antibiótica	Complicaciones después de la cirugía	Duración terapia con BF (años)	Edad a la que se reanuda terapia con BF
1	M	7 y 3 meses	72,82	SI	Si	NO	3 meses-2 años y 2 meses	5 años y 8 meses
2	F	7 y 9 meses	55	NO	Se desconoce	NO	1 año y 10 meses-6 años y 9 meses	10 años y 2 meses
2	F	8 y 3 meses	64,65	NO	Se desconoce	NO	1 año y 10 meses-6 años y 9 meses	No terapia con BF
3	M	10 y 3 meses	46	SI	SI	NO	6 años y 2 meses-12 años y 9 meses	No terapia con BF
3	M	15 y 4 meses	16	NO	SI	NO	6 años y 2 meses-12 años y 9 meses	6 años y 3 meses
4	F	9 y 6 meses	53,63	SI	SI	NO	3 meses-5 años y 3 meses	No terapia

Osteonecrosis de los maxilares causada por bifosfonatos en niños con Osteogénesis imperfecta.

meses							meses	con BF
5	M	18	18	NO	SI	NO	No terapia BF	No terapia con BF
5	M	18 y 3 meses	28,38	NO	SI	En sitio de la extracción (38)	No terapia BF	No terapia con BF
6	M	17 y 5 meses	18,48	NO	SI	NO	15 años- 17 años	No terapia con BF
6	M	18 y 1 mes	28,38	NO	SI	NO	15 años- 17 años	No terapia con BF
7	F	6 y 7 meses	51,52, 62	SI	NO	NO	1 año y 11 meses- 7 años y 11 meses	14 años y 6 meses
8	M	9 y 5 meses	85	SI	NO	NO	6 años y 1 mes-11 años	14 años y 6 meses
8	M	9 y 6 meses	75	SI	NO	NO	6 años y 1 mes-11 años	14 años y 2 meses
9	M	13 y 9 meses	73,74, 75,83, 84,85	NO	SI	NO	3 años y 5 meses- 12 años	Se desconoce
10	M	10 y 3 meses	51,61, 71,81	Se desconoce	SI	NO	Se desconoc e	No terapia con BF
1	F	19 y 6	37	SI	SI	NO	16 años y 9 meses-	No terapia

Osteonecrosis de los maxilares causada por bifosfonatos en niños con Osteogénesis imperfecta.

1		meses					21 años y 9 meses	con BF
1	M	4 y 2	51,52,	SI	SI	NO	2 años y	No terapia
2		meses	54,61,				11 meses-	con BF
			62,64				4 años y 3 meses	
1	M	2	54,64	SI	SI	NO	0 años-5	No terapia
3							años	con BF
1	M	2 y 5	51,52,	SI	SI	NO	0 años-5	No terapia
3		meses	61,62,				años	con BF
			81,82,					
			71,72,					
			75					
1	M	4 y 2	71	SI	SI	NO	5 meses-4	No terapia
4		meses					años y 6 meses	con BF
1	M	6 y 7	51,52,	SI	SI	NO	5 años y	No terapia
5		meses	53,54,				4 meses-9	con BF
			61,62,				años y 4 meses	
			63,64,					
			74,84					

Tabla XIX. Características de los pacientes, edad en el momento de la extracción, diente extraído, terapia y complicaciones después de la cirugía en los 15 pacientes de la muestra. Tomada de Schwartz 2008 (37).

No se realizaron radiografías postoperatorias en todos los pacientes (37).

No apareció ninguna complicación después de las extracciones, se descartó la presencia de ONM (37).

La mayor parte de los dientes extraídos eran dientes primarios (37).

En el 65% de los casos los dientes fueron extraídos mientras los pacientes estaban en tratamiento activo con BF (37).

No pueden concluir que las extracciones dentales en pacientes con OI no sean un tratamiento de riesgo, pero si concluyen que se necesitan más estudios para analizar las dosis de BF administradas y los factores de riesgo de la ONM (37).

-Maines y cols. publican en el año 2012 en la revista Journal of Bone and Mineral Metabolism un trabajo titulado " Niños y adolescentes tratados con neridronato para la OI no muestran evidencias de ONM" (38).

El objetivo de este estudio retrospectivo fue evaluar la incidencia de ONM en una población pediátrica. Un total de 102 pacientes con OI recibieron infusiones de neridronato durante una media de 6,81 años en la Clínica Pediátrica de la Universidad de Verona entre Agosto de 2009 y Marzo de 2011 (38).

Los criterios de inclusión eran pacientes entre 1,2 y 24 años que habían recibido infusiones de neridronato durante al menos 1 año (Tabla XX) (38).

Número de pacientes con OI	102
Edad de los pacientes	Entre 1,2 y 24 años

Tabla XX. Número y edad de la muestra.

A todos los pacientes se les realizó una historia médica para determinar: el tipo de OI y la edad de comienzo, la duración, el protocolo de administración y la dosis acumulativa de la terapia con BF. También se les realizó una historia odontológica para evaluar el estado de salud oral (38).

No se demostró la presencia de ONM en ninguno de los pacientes. Se concluyó que en ese momento no había datos suficientes disponibles para demostrar un riesgo mayor de ONM en niños con OI.

Sin embargo, los casos pueden surgir en el futuro porque el riesgo de ONM parece estar relacionado con la dosis acumulativa y la duración de la terapia con BF (38).

Setenta y cinco pacientes sufrían OI del tipo I, 20 pacientes de OI tipo III, 4 pacientes de OI tipo IV y 3 pacientes sufrían otras formas de OI (38).

La edad de comienzo del tratamiento con neridronato iba de los 2 meses a los 19,6 años (38).

Quince pacientes comenzaron el tratamiento en el primer año de vida. Estos pacientes fueron tratados con infusiones neridronato una vez cada 3-4 meses con una dosis de 1 mg/kg/día durante dos días consecutivos (Tabla XXI) (38).

N	Bifosfonato	Dosis (mg/kg/día)	Protocolo
15	Neridronato	1 en dos días consecutivos	Cada 3-4 meses
87	Neridronato	2 en una sola sesión	Cada 3-6 meses

Tabla XXI. Protocolo del bifosfonato administrado.

El resto de pacientes recibieron infusiones de neridronato una vez cada 3-6 meses con una dosis de 2 mg/kg en una sola sesión (Tabla XXI) (38).

La dosis media acumulativa de neridronato era de 1679 mg y la dosis/kg media acumulativa era de 50 mg (38).

El tratamiento con neridronato duró de 1 a 12,9 años (38).

Sólo a seis pacientes se les suspendió la terapia con BF durante 3-4 meses en el periodo de tratamiento dental (38).

A dos pacientes afectados por OI tipo I se les realizó un procedimiento dental invasivo (pulpectomía para tratar un absceso dental) durante el tratamiento con BF (38).

Se diagnosticó dentinogénesis imperfecta en 28 pacientes (38).

-El próximo estudio es una revisión bibliográfica de **Christou y cols.** publicado **en el año 2013** en la revista International Journal of Paediatric Dentistry. El trabajo se titula **"Relación entre los bifosfonatos y la ONM y su importancia en niños- una revisión"** (39).

Esta revisión incluye una introducción de los BF (mecanismo de acción, tipos, etc), indicaciones de los BF para su prescripción en niños, efectos adversos de los BF con especial énfasis en la ONM y protocolos disponibles para la planificación de tratamientos dentales en pacientes con terapia de BF (39).

Se revisan los artículos de Brown y cols. (2008), Schwartz y cols. (2008), Maines y cols. (2012) y Chahine y cols. (2008) y en ninguno de ellos se relatan casos de ONM en niños (39).

En ninguno de los artículos revisados se presenta una guía de manejo clínico odontológico de pacientes pediátricos tratados con BF (39).

-La única revisión sistemática encontrada en relación al tema ha sido publicada por **Hennedige y cols. en el año 2013** en la revista Journal of Oral and Maxillofacial Surgery **“Revisión Sistemática sobre la incidencia de osteonecrosis de los maxilares relacionada con bifosfonatos en niños diagnosticados con Osteogenesis Imperfecta”**(40).

Su objetivo principal es determinar la incidencia de ONM relacionada con BF que ocurre después de una cirugía dental, en niños y adolescentes diagnosticados de OI (40).

Para la actualización bibliográfica se consultan las siguientes bases de datos: Medline, HMIC y Embase. Se buscaron únicamente los artículos escritos en inglés publicados entre los años 1946-2013 (40).

Los artículos debían cumplir los siguientes criterios de inclusión: estudios con una muestra de pacientes de niños y adolescentes (de 24 años de edad el más mayor) diagnosticados con OI, que incluían un examen dental de la muestra y los pacientes eran tratados con BF i.v.. Se excluyeron los artículos con una muestra de pacientes que tuvieran otra patología que pudiera causar ONM y aquellos en los que los pacientes eran tratados con BF orales (40).

Un total de 5 artículos fueron estudiados, 4 retrospectivos y una serie de casos. Las muestras a estudio de los 5 artículos eran de 15 a 278 pacientes y las muestras a estudio con OI eran de 15 a 221. La media de tratamiento con BF i.v. es de 4,5 a 6,8 años (40).

Todos los pacientes fueron clínicamente examinados y ninguno presentó ONM (40).

Finalmente concluyen que no hay ninguna prueba para apoyar la hipótesis de relación causal entre los BF y la aparición de ONM en niños y adolescentes con OI (40).

-El próximo estudio a propósito de un caso y revisión bibliográfica es publicado por **Ngan y cols. en 2013** en la revista Dental Update. Se titula **"El riesgo de ONM relacionado con los bifosfonatos. A propósito de un caso y Revisión de la literatura"** (41).

Se presenta un caso de una paciente con OI en terapia de BF i.v. al que se le realizan extracciones dentales (41).

La paciente es una niña caucásica de 12 años remitida a la unidad oral y maxilofacial del Hospital de Kent & Canterbury en Abril de 2010 por motivos de retraso en la erupción de los dientes permanentes, erupción ectópica de los caninos permanentes e hipodoncia asociada a la OI. La preocupación principal de la paciente eran los diastemas generalizados de su dentición (Tabla XXII) (41).

Número de pacientes con OI	1
Sexo	Niña
Edad	12 años

Tabla XXII. Número, sexo y edad de la muestra.

La paciente recibía infusiones cíclicas de pamidronato i.v. 1 mg/kg cada 3 meses (Tabla XXIII) (41).

Bifosfonato	Dosis (mg/kg)	Protocolo
Pamidronato	1	Cada 3 meses

Tabla XXIII. Protocolo del bifosfonato administrado.

Se realizó la extracción de los caninos temporales superiores y de los cuatro primeros molares temporales (41).

No hubo signos postoperatorios de infección, hueso expuesto y ONM (41).

Tras realizar la revisión bibliográfica se concluye que parece haber un riesgo reducido de ONM relacionado con los BF i.v. en niños y adolescentes. Los motivos del bajo riesgo se desconocen. Antes de cualquier procedimiento de cirugía bucodental y maxilofacial, el profesional debe explicar al paciente y a sus padres el riesgo potencial de ONM como parte del consentimiento informado (41).

-El próximo estudio de **Bhatt y cols. del año 2014** publicado en la revista Australian Dental Journal propone una guía de manejo clínico para niños en tratamiento con BF. El trabajo se titula **"Empleo de bifosfonatos en niños: revisión bibliográfica y directrices para el tratamiento dental"** (11).

Se presenta un protocolo de actuación dental para niños con tratamiento de BF i.v. y principios generales para la prevención de ONM en niños (recomendaciones para la prevención de ONM ante procesos de cirugía oral y procesos dentales no quirúrgicos en niños con terapia de BF) (11).

-El último estudio al que se hace mención en relación al tema que se está tratando ha sido publicado por **Costa y cols. en el año 2014** en la revista Case Reports in Dentistry titulado **"Aspectos clínicos y radiológicos y consideraciones sobre el riesgo de ONM relacionado con bifosfonatos en un paciente pediátrico con OI"** (42).

En este estudio se relata un caso de un niño con OI sin antecedentes familiares de esta patología que recibía tratamiento i.v. de BF y que fue sometido a una cirugía dental. Además se hace referencia a los aspectos clínico y radiológicos de la OI y se hace una breve revisión de la literatura (42).

El paciente de 10 años (Tabla XXIV) recibía infusiones de pamidronato i.v. durante 3 días cada 4 meses (Tabla XXV) (42).

Número de pacientes con OI	1
Edad de los pacientes	10 años

Tabla XXIV. Número y edad de la muestra.

Bifosfonato	Protocolo
Pamidronato	Cada 4 meses durante 3 días

Tabla XXV. Protocolo del bifosfonato administrado.

Se realizó la extracción del primer y segundo molar temporal izquierdo y del canino temporal superior derecho por motivos de control de la erupción (42). La cirugía fue realizada sin suspender la terapia de BF y sin profilaxis antibiótica (42).

No se observó infección postoperatoria y después de un control a los 18 meses el paciente no mostraba signos de ONM (42).

III. JUSTIFICACIÓN

La Osteogénesis Imperfecta (OI) es una enfermedad genética caracterizada por una reducción de la masa ósea con fragilidad ósea asociada.

Su tratamiento está basado en tres pilares: rehabilitación y terapia física, cirugía ortopédica y tratamiento farmacológico (1).

Los bifosfonatos intravenosos (BF i.v.) (Pamidronato, Zolendronato), que logran disminuir la actividad osteoclástica, son la base del tratamiento farmacológico (5).

Desde 1987, en que se publica el primer artículo en relación al tratamiento de un niño con OI hasta la aparición del artículo publicado por Glorieux y cols. en 1998, que sienta la recomendación de la terapia con BF, este tratamiento estaba muy limitado a pequeños grupos de pacientes (7).

A principios de la década de los 90 surgieron los primeros casos de osteonecrosis de los maxilares (ONM) en adultos tratados con BF. Numerosas publicaciones durante los últimos años consideran que la ONM está asociada al tratamiento con BF (19).

La ONM es una enfermedad que cursa con exposición ósea y retraso en la cicatrización de los procesos alveolares. Además los pacientes deben cumplir las siguientes características: tratamiento actual o previo con BF, hueso necrótico expuesto en la región maxilofacial que persiste más de 8 semanas y no antecedentes de radioterapia en la región maxilofacial (23,24).

Los niños con OI además de los problemas esqueléticos presentan unas patologías orales muy específicas que implican una atención oral muy sistematizada, teniendo en cuenta las posibles complicaciones que pueden ocurrir durante el tratamiento dental entre las que se encuentra la ONM (11).

Osteonecrosis de los maxilares causada por bifosfonatos en niños con Osteogénesis imperfecta.

IV. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

Hipótesis de trabajo:

Los bifosfonatos intravenosos son la base del tratamiento farmacológico de los pacientes con OI. Actualmente se ha ido incrementando el cuerpo de conocimientos que relaciona esta patología oral con los bifosfonatos más potentes.

Nos preocupó la posibilidad de que pudiera presentarse esta complicación, en niños-adolescentes con OI, que además de los problemas esqueléticos presentan unas patologías orales muy específicas que implican una atención oral muy sistematizada.

Objetivo general:

Relacionar la presencia de osteonecrosis de los maxilares en niños-adolescentes con OI que reciben regularmente tratamiento con bifosfonatos intravenosos, después de un procedimiento de extracción, con variables derivadas de su enfermedad (severidad, tipo de OI) y del tratamiento recibido.

Objetivos específicos:

1. Estudiar la presencia de osteonecrosis de los maxilares en una muestra de niños-adolescentes con OI en tratamiento con bifosfonatos intravenosos tras un procedimiento de extracción dental, aportando una nueva serie de casos a la casuística mundial.
2. Realizar una revisión sistemática a partir de las series de casos publicados acerca de la prevalencia de osteonecrosis de los maxilares, en niños y adolescentes con OI en tratamiento con bifosfonatos intravenosos.

V. MATERIAL Y MÉTODO

5.1 SERIE DE CASOS

Para la aportación de nuevos casos se han revisado las Historias Clínicas de niños-adolescentes con diferentes tipos de Osteogénesis Imperfecta, tratados en el Título Propio Especialista en Odontología Integrada en el Niño con Necesidades Especiales de la Facultad de Odontología de la Universidad Complutense de Madrid, entre febrero de 2004 y mayo de 2015, a los que se les realiza un procedimiento de extracción dental.

Muestra:

Pacientes con Osteogénesis Imperfecta (muestra estudio):

Todos los niños disponían de una Historia Clínica, según el modelo utilizado en el Título Propio Especialista en Odontología Integrada en el Niño con Necesidades Especiales de la Facultad de Odontología de la Universidad Complutense de Madrid.

La Historia Clínica se divide en dos apartados, historia médica e historia odontológica:

- Historia médica: recoge los datos relacionados con la enfermedad genética OI:
 - Tipo de OI en función de la clasificación de Sillence (tipos I,III y IV);
 - Tratamiento con BF (i.v. cíclicos): tipo BF administrado, inicio tratamiento con BF, protocolo de los ciclos de tratamiento y dosis acumulativa de BF;
 - Informes médicos de la evolución de la enfermedad.
- Historia odontológica: recoge datos pertinentes a la salud oral:
 - Dentinogénesis Imperfecta (tipo I) clínica o radiográficamente;
 - Maloclusión presente/ausente y características;
 - Procedimientos de extracción;

- Motivo de extracción;
- Secuelas producidas después del tratamiento dental incluida la presencia de ONM.

Para formar parte de la muestra a estudiar se tuvieron en cuenta los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión:

- Niños/as-adolescentes con OI;
- Que reciben una terapia médica de BF i.v. (pamidronato, zolendronato);
- Con una edad inferior a 24 años;
- Con una historia clínica de salud y odontológica completas;
- A los que se les realiza un procedimiento dental de extracción;
- Con el asentimiento del menor y consentimiento paterno.

Criterios de exclusión:

- Niños/as-adolescentes con patologías diferentes a OI que pudieran causar ONM;
- Que reciben una terapia médica de BF orales;
- Con una edad superior a los 24 años;
- A los que se les realiza otro procedimiento dental diferente a la extracción, no incluidos como factores de riesgo de la ONM;
- Pacientes cuya historia clínica contuviera falta de registros fundamentales para el diagnóstico, tratamiento o seguimiento del caso;
- Y aquellos pacientes a los que no se les puede realizar un seguimiento de control tras la realización de la/s extracción/es.

Se revisan en total 62 historias clínicas, tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se obtuvo una muestra formada por 13 pacientes (4 niñas y 9 niños) con los tres tipos de OI de la clasificación de Sillence (Tabla XXVI) y de edades comprendidas entre 8 y 19 años en el momento de la primera exploración (Tabla XXVII).

Tipo de OI	Número de pacientes			Edad (años/meses)
	TOTAL	Niñas	Niños	Media
I	2	1	1	14,37
III	7	3	4	13,16
IV	4	0	4	16,35
TOTAL	13	4	9	14,33

Tabla XXVI. Distribución de la muestra de los pacientes con OI agrupados según la edad.

Paciente	Edad (años/meses)	Sexo	Tipo de OI	Presencia de DI
1	16,33	Niño	III	SI
2	19,33	Niño	IV	SI
3	11,08	Niño	III	SI
4	16,33	Niña	III	SI
5	14,25	Niña	III	SI
6	16,33	Niño	IV	SI
7	8,01	Niño	III	SI
8	11,08	Niña	III	SI
9	15,08	Niño	IV	SI
10	15,66	Niño	I	SI
11	13,08	Niña	I	SI
12	15,08	Niño	III	SI
13	14,66	Niño	IV	NO

Tabla XXVII. Descripción de la muestra final de niños/adolescentes con OI.

Procedimiento de extracción:

Todas las extracciones fueron planificadas y supervisadas por profesores del Título Propio Especialista en Odontología Integrada en el Niño con Necesidades Especiales de la Facultad de Odontología de la Universidad Complutense de Madrid y realizadas por alumnos pertenecientes al mismo.

Método diagnóstico de la ONM:

Los pacientes con OI en tratamiento con BF i.v. fueron sometidos tras el procedimiento de extracción a un examen clínico realizado por un mismo observador, un profesor de la Universidad Complutense de Madrid perteneciente al en el Título Propio Especialista en Odontología Integrada en el Niño con Necesidades Especiales.

En el examen clínico se evaluó la presencia de úlceras que no curan, hueso necrótico expuesto, infecciones en la región periapical o periodontal y movilidad anormal de diente/s. En aquellos pacientes con signos clínicos de ONM se les realizó una radiografía panorámica para evaluar la presencia de áreas radiolúcidas próximas a la zona de extracción. En la interpretación radiográfica es importante la comparación de la simetría de los maxilares para descartar la presencia de patologías.

Se admitió la siguiente definición de ONM: Enfermedad que cursa con exposición ósea y retraso en la cicatrización de los procesos alveolares. Además los pacientes deben cumplir las siguientes características: tratamiento actual o previo con BF, hueso necrótico expuesto en la región maxilofacial que persiste más de 8 semanas y no antecedentes de radioterapia en la región maxilofacial (23,24).

Consideraciones éticas:

Todos los pacientes al comienzo del estudio debían tener firmado el correspondiente consentimiento informado por parte de los padres o tutores.

- CONSENTIMIENTO INFORMADO (ver archivo adjunto en Anexos).
- COMITÉ DE ÉTICA (ver archivo adjunto en Anexos).

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes, se ajusta a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, del 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. Por ello se codificará la información que permita identificar al individuo, de forma que existe en el Equipo de Investigación un responsable que asignará a cada número de historia una numeración correlativa independiente.

Diseño del estudio:

El estudio que se describe a continuación es un estudio observacional, longitudinal y retrospectivo.

Se evalúan las siguientes variables relacionadas con la muestra:

- Edad;
- Sexo;
- Tipo de OI;
- Presencia de dentinogénesis imperfecta;
- Tipo de BF recibido;
- Inicio del tratamiento con BF;
- Protocolo de administración de BF;
- Dosis acumulativa de BF;
- Extracciones dentarias realizadas;
- Motivo de extracción.

Análisis estadístico:

Se realiza una estadística descriptiva de las variables cuantitativas (procedimiento DESCRIPTIVE) y cualitativas (procedimiento FREQUENCIES), con la obtención de frecuencias y porcentajes de las categorías (43).

Proyecto de Investigación:

El presente trabajo se ha realizado con la ayuda de la Fundación Mutua Madrileña.

X Convocatoria para la adjudicación de Ayudas a Proyectos de Investigación en salud 2013 (AP123942013). Investigador principal: M. Joaquín de Nova García.

- PROYECTO DE INVESTIGACIÓN (ver archivo adjunto en Anexos).

5.2 REVISIÓN SISTEMÁTICA

La investigación se ha basado en la realización de una revisión sistemática en la que se han consultado las siguientes bases de datos: Pubmed, Medline, The Cochrane y EMBASE.

Tipo de publicación:

La revisión sistemática incluye estudios en humanos publicados en lengua inglesa.

Tipos de estudios:

La revisión incluye estudios observacionales (estudios de asociación cruzada, estudios de cohortes, estudios de casos y controles), revisiones sistemáticas, revisiones de la literatura, ensayos clínicos de serie de casos. Se excluyen estudios experimentales de laboratorio e informes de casos.

Muestra sometida a estudio:

Niños y adultos jóvenes (hasta 24 años) diagnosticados con OI.

Definición de la enfermedad:

Sólo se incluyen estudios en los que se ha realizado una exploración dental por un clínico capacitado para el diagnóstico ONM. Se incluye la siguiente definición de ONM: área de hueso expuesto que no cura en 6 - 8 semanas (Asociación americana de Cirugía Oral y Maxilofacial).

Estrategia de búsqueda:

La estrategia de búsqueda se realiza a través de un diagrama de flujo ([Gráfico I](#)). El diagrama de PRISMA parte desde el inicio mismo del proceso (los registros o las citas identificados en las búsquedas realizadas en cada una de las diferentes bases de datos u otras fuentes utilizadas), continúa por el número total de registros o citas únicas una vez eliminados los duplicados y termina con los estudios individuales incluidos en la síntesis cualitativa (revisión sistemática) y cuantitativa (meta-análisis). PRISMA también establece la diferencia en cada etapa del proceso entre los registros o las referencias bibliográficas (resultado de aplicar las estrategias de búsqueda electrónica en las bases bibliográficas), los artículos a texto completo (artículos que deben obtenerse a texto completo para decidir con seguridad acerca de su elegibilidad o no) y los estudios individuales (estudios que cumplen los criterios de elegibilidad de la revisión y que pueden corresponderse con una o más publicaciones o artículos) (44).

Se realiza una búsqueda en las bases de datos que se mencionan a continuación a partir de 1987, año en que Devogelaer publicó el primer artículo en relación al empleo de BF para tratar la OI.

Bases de datos: PUBMED (1987 - 2015); MEDLINE (1987 - 2015); THE COCHRANE LIBRARY (1987 - 2015); EMBASE (1987 - 2015).

Diagrama de flujo utilizado en la estrategia de búsqueda:

IDENTIFICACIÓN

Número de registros o citas identificados en las búsquedas: 104

PUBMED: 21

1. (palabras clave: biphosphonate- asociated osteonecrosis of the jaw in children) N=21
MEDLINE: 22
1. (palabras clave: osteonecrosis of the jaw AND biphosphonates AND osteogenesis imperfecta) N= 9; 2. (palabras clave: osteonecrosis of the jaw AND child) N=8; 3. (palabras clave: biphosphonate- related osteonecrosis of the jaw AND a review AND children) N=1 4. (palabras clave: biphosphonate- related osteonecrosis of the jaw AND osteogenesis imperfecta) N=4
COCHRANE: 0
1. (palabras clave: osteonecrosis of the jaw AND biphosphonate) N=0
EMBASE: 61
1. (palabras clave: osteonecrosis of the jaw AND children AND osteogenesis imperfecta) N=61



CRIBADO

Número total de registros o citas duplicadas eliminadas N= 11



Número total de registros o citas únicas cribadas N= 93 → Número total de registros o citas eliminadas N= 20. No relevantes/ no accesibles.



ELEGIBILIDAD

Número total de artículos a texto completo analizados para decidir su elegibilidad N=73 → Número total de artículos a texto completo excluidos, y razones de su exclusión N=63 Se eliminan aquellos artículos cuya muestra son pacientes con otro tipo de patología diferente a la osteogénesis imperfecta que puede causar osteonecrosis de los maxilares y aquellos artículos cuya muestra es tratada únicamente con bifosfonatos orales.



INCLUSIÓN

Número total de estudios incluidos en la síntesis cualitativa y cuantitativa de la revisión sistemática N= 10

- Estudios retrospectivos= 4
- Serie de casos= 2
- Revisión sistemática= 1
- Revisiones bibliográficas= 2
- Serie de casos y revisión bibliográfica= 1

Gráfico I. Diagrama de flujo de la selección de los estudios incluidos en la revisión sistemática.

Criterios de inclusión y exclusión:

Como criterios de inclusión para ser admitidos en la revisión sistemática encontramos: artículos en lengua inglesa, con una muestra de niños y adolescentes por debajo de los 24 años de edad, diagnosticados con OI, con un tratamiento de BF i.v. para el tratamiento de OI, los BF debían ser nitrogenados, se registró el protocolo de administración de los BF

(la dosis, la duración de tratamiento y modo de administración), los rasgos clínicos de ONM (sitio, signos, síntomas); e incidencia de ONM o cualquier otra complicación.

Se excluyeron los artículos en los que los pacientes de la muestra tuvieran otra patología diferente a la OI que pudiera causar ONM, estudios con una muestra de adultos y estudios con pacientes que recibieran terapia con BF oral exclusivamente.

Dos artículos incluyeron pacientes que fueron diagnosticados con otros desórdenes de hueso que requirieron terapia con BF i.v. Sólo los datos de pacientes diagnosticados con OI y tratados con BF fueron extrapolados de estos estudios.

Revisión de artículos y recogida de datos:

Se identificaron primero los resúmenes utilizando la estrategia de búsqueda, se repasaron y se obtuvo el texto completo de aquellos que cumplían los criterios de inclusión.

Se repitió el proceso de revisión en el texto completo de los artículos y se extrajeron los siguientes datos de los artículos en una hoja estandarizada:

1. Diseño del estudio;
2. Número de sujetos en el estudio;
3. Número de sujetos con OI;
4. La edad, la edad media y/o promedio de edad;
5. Sexo de los sujetos;
6. BF i.v. administrado;

7. Duración media del tratamiento con BF i.v.;
8. Dosis acumulativa del tratamiento con BF i.v.;
9. Método de detección de ONM;
10. Número de los pacientes sometidos a cirugía dental desde el comienzo de la terapia con BF i.v..

Evaluación de calidad:

La Escala Newcastle-Ottawa (NOS) fue desarrollada para evaluar la calidad de estudios no aleatorizados buscando incorporar las evaluaciones de calidad en la interpretación de metaanálisis de los resultados obtenidos (45,46). La NOS evalúa la calidad a partir del contenido, diseño y facilidad de uso en la interpretación del metaanálisis. Está compuesta por ocho *ítems*, divididos en tres dimensiones (comparación, selección, tipo de estudio) de investigaciones de corte, transversales o caso-control (45,46). La validez aparente y de contenido fue establecida con base en una revisión crítica de los *ítems* por especialistas en el área. La fiabilidad no fue relatada, pero ya fue utilizada recientemente en el metaanálisis que observó que la escala demuestra ser confiable y válida (46).

Newcastle - OTTAWA ESCALA DE EVALUACIÓN DE LA CALIDAD

- Estudios de caso control:

Nota: En un estudio se puede otorgar un máximo de una estrella por cada pregunta dentro de las categorías Selección y Exposición. Un máximo de dos estrellas se puede dar para Comparabilidad.

Selección:

1) ¿Es la definición de caso adecuado?

- a) sí, con validación independiente
- b) sí, por ejemplo, la vinculación de grabación o sobre la base de informes de autoevaluación
- c) no hay una descripción

2) Representatividad de los casos

- a) consecutiva u obviamente series de casos representativos
- b) posibilidad de sesgos de selección o no declarados

3) Selección de los controles

- a) controles de la comunidad
- b) controles hospitalarios
- c) no hay una descripción

4) Definición de los controles

- a) sin antecedentes de enfermedad (punto final)
- b) no hay una descripción de la fuente

Comparabilidad:

1) Comparabilidad de casos y controles sobre la base del diseño o análisis

- a) controles de estudio para _____ (Seleccione el factor más importante)
- b) los controles de estudio para cualquier factor adicional (estos criterios podrían ser modificados para indicar específico de control para un segundo factor importante)

Exposición:

1) Comprobación de la exposición

- a) registro seguro (por ejemplo, registros quirúrgicos)
- b) entrevista estructurada donde estado de ciego (deconocimiento) para caso / control

- c) entrevista no ciego (desconocida) para el estado de caso / control
- d) autoinforme escrito o registro médico sólo
- e) no hay una descripción

2) El mismo método de determinación de casos y controles

- a) sí
- b) no

3) Tasa de no respuesta

- a) misma tasa para ambos grupos
- b) describen los que no responden
- c) tasa diferente y ninguna designación

Newcastle - OTTAWA ESCALA DE EVALUACIÓN DE LA CALIDAD

- Estudios de cohorte:

Nota: En un estudio se puede otorgar un máximo de una estrella por cada pregunta dentro de las categorías Selección y Resultados. Un máximo de dos estrellas se puede dar para Comparabilidad.

Selección:

1) Representatividad de la cohorte expuesta

- a) verdaderamente representativo de la media _____ (describir) en la comunidad
- b) algo representativo de la media _____ en la comunidad
- c) grupo seleccionado de usuarios, por ejemplo, enfermeras, voluntarios
- d) no hay una descripción de la derivación de la cohorte

2) Selección de la cohorte no expuesta

- a) elaborado a partir de la misma comunidad que la cohorte expuesta

- b) a partir de una fuente diferente
- c) no hay una descripción de la derivación de la cohorte no expuesta

3) Comprobación de la exposición

- a) registro seguro (por ejemplo, registros quirúrgicos)
- b) entrevista estructurada
- c) autoinforme escrito
- d) no hay una descripción

4) Demostración de que resultados de interés no estuvo presente al comienzo del estudio

- a) sí
- b) no

Comparabilidad:

1) Comparación de las cohortes sobre la base del diseño o análisis

- a) controles de estudio para _____ (seleccionar el factor más importante)
- b) controles de estudio para cualquier factor adicional (estos criterios podrían ser modificados para indicar control específico para un segundo factor importante)

Resultados:

1) Evaluación de resultados

- a) evaluación ciega independiente
- b) vinculación de registros
- c) Autoinforme
- d) no hay una descripción

2) ¿El seguimiento fue de tiempo suficiente para que se produzcan resultados

- a) sí (seleccionar un período de seguimiento adecuado para el resultado de interés)
- b) no

3) Adecuación de seguimiento de cohortes

a) seguimiento completo - todos los sujetos representados

b) sujetos perdidos durante el seguimiento improbable introducir sesgos - número pequeño perdido -> ____% (seleccionar un % adecuado) de seguimiento, o descripción proporcionada de los perdidos)

c) tasa de seguimiento < ____% (seleccionar un % adecuado) y no hay una descripción de los perdidos

d) ninguna declaración

AUTOR (AÑO)	PUNTUACIÓN
BROWN J (2008)	8
CHAHINE C (2008)	8
MALMGREN B (2008)	7
SCHWARTZ S (2008)	7
MAINES E (2012)	8
CHRISTOU J (2013)	6
HENNEDIGE A (2013)	9
NGAN K (2013)	7
BHATT R (2014)	8
COSTA F (2014)	7

Tabla XXVIII. Evaluación de calidad de los artículos incluidos en la revisión sistemática mediante La Escala Newcastle-Ottawa (NOS).

VI. RESULTADOS

6.1 SERIE DE CASOS

Se recogen los datos pertenecientes a la edad, sexo, tipo de OI, presencia de dentinogénesis imperfecta (DI), BF administrado, inicio del tratamiento con BF, protocolo de administración de los BF, dosis acumulativa de los BF, extracciones realizadas y motivo de extracción de los 13 pacientes.

La muestra de 9 niños y 4 niñas, tiene una edad media de 14,33 años y un rango de edad de 8 - 19 años. Dos de los pacientes tienen OI tipo I, 7 pacientes tienen OI tipo III y 4 pacientes tienen OI tipo IV. El 92 % de la muestra presenta DI (Tabla XXIX).

Paciente	Edad (años/meses)	Sexo	1ª Exploración	Tipo de OI	Presencia de DI
1	16,33	Niño	18/02/2010	III	SI
2	19,33	Niño	03/03/2005	IV	SI
3	11,08	Niño	21/11/2013	III	SI
4	16,33	Niña	07/04/2004	III	SI
5	14,25	Niña	24/02/2005	III	SI
6	16,33	Niño	20/01/2010	IV	SI
7	8,01	Niño	26/07/2013	III	SI
8	11,08	Niña	25/02/2010	III	SI
9	15,08	Niño	17/03/2005	IV	SI
10	15,66	Niño	28/01/2010	I	SI
11	13,08	Niña	05/03/2009	I	SI
12	15,08	Niño	03/03/2005	III	SI
13	14,66	Niño	17/11/2011	IV	NO
MEDIA/ PORCENTAJE	14,33 (media)	69,23% niños 30,76% niñas		I: 15,38% III: 53,84% IV: 30,76%	92%

Tabla XXIX. Edad, sexo, tipo de OI, presencia de dentinogénesis imperfecta (DI) de la muestra.

Los BF i.v. administrados son el pamidronato y el zolendronato, empleando las siguientes dosis (Tabla XXX):

Pamidronato (Aredia)
< 2 años: 0,5 mg/kg durante 3 días cada 2 meses.
2,1-3 años: 0,75 mg/kg durante 3 días cada 3 meses.
>3 años: 1 mg/kg durante 3 días cada 4 meses.
Zolendronato (Zometa)
0,05 mg/kg/dosis. 1 dosis cada 6 meses.

Tabla XXX. Dosis de los BF administrados en la muestra.

Los pacientes reciben infusiones cíclicas de BF i.v. durante una media de 11,61 años.

El BF i.v. más empleado es el pamidronato. El 61,53% los pacientes reciben infusiones únicamente de pamidronato, y el 38,46% los pacientes reciben infusiones de pamidronato y zolendronato.

La dosis acumulativa de pamidronato oscila entre 249 - 1748,47 mg. Los pacientes de la muestra reciben una media de 1245,56 mg de pamidronato durante una media de 10,84 años. La dosis acumulativa de zolendronato oscila entre 5 - 11,42 mg. Los pacientes reciben una media de 8,16 mg de zolendronato durante una media de 2 años (Tabla XXXI).

PACIENTE	BF	INICIO TTO BF (AÑO)	DURACIÓN TTO CON BF (AÑOS)	PROTOCOLO TTO CON BF	Nº CICLOS DE BF/ DOSIS ACUMULATIVA DE BF
1	Pamidronato	<u>Inicio tratamiento:</u> 2001	14	Cada 4 meses	<u>Número de ciclos:</u> 42 <u>Dosis acumulativa:</u> 1648 mg
2	Pamidronato	<u>Inicio tratamiento:</u> 2008	7	Cada 4 meses	<u>Número de ciclos:</u> 21 <u>Dosis acumulativa:</u> 974,23 mg
3	Pamidronato Zolendronato	<u>Inicio tratamiento:</u> 2004 con Pamidronato 2013 con Zolendronato	9 con Pamidronato 2 con Zolendronato	Cada 4 meses Pamidronato Cada 6 meses Zolendronato	<u>Número de ciclos:</u> 27 Pamidronato 4 Zolendronato <u>Dosis acumulativa:</u> 1024 mg Pamidronato, 6,98 mg Zolendronato
4	Pamidronato	<u>Inicio tratamiento:</u> 2004	11	Cada 4 meses	<u>Número de ciclos:</u> 32 <u>Dosis acumulativa:</u> 971mg
5	Pamidronato	<u>Inicio tratamiento:</u> 2001	14	Cada 4 meses	<u>Número de ciclos:</u> 42 <u>Dosis acumulativa:</u> : 1543,42 mg
6	Pamidronato	<u>Inicio tratamiento:</u> 2001	14	Cada 4 meses	<u>Número de ciclos:</u> 42 <u>Dosis acumulativa:</u> 1748,47 mg
7	Pamidronato Zolendronato	<u>Inicio tratamiento</u> 2007 con Pamidronato 2013 con Zolendronato	6 con Pamidronato 2 con Zolendronato	Cada 4 meses Pamidronato Cada 6 meses Zolendronato	<u>Número de ciclos:</u> 24 Pamidronato, 4 Zolendronato <u>Dosis acumulativa:</u> 999,12 mg Pamidronato 5 mg Zolendronato
8	Pamidronato Zolendronato	<u>Inicio tratamiento</u> 2000 con Pamidronato en 2013 Zolendronato	13 con Pamidronato 2 con Zolendronato	Cada 4 meses Pamidronato Cada 6 meses Zolendronato	<u>Número de ciclos:</u> 45 Pamidronato 4 Zolendronato <u>Dosis acumulativa:</u> 1673 mg Pamidronato 7 mg Zolendronato
9	Pamidronato	<u>Inicio el tratamiento:</u> 2001	14	Cada 4 meses	<u>Número de ciclos:</u> 33. <u>Dosis acumulativa:</u> 1240 mg
10	Pamidronato Zolendronato	<u>Inicio el tratamiento:</u> 2011 con Pamidronato 2013 con Zolendronato	3 con Pamidronato 2 con Zolendronato	Cada 4 meses Pamidronato Cada 6 meses Zolendronato	<u>Número de ciclos:</u> 6 Pamidronato 4 Zolendronato <u>Dosis acumulativa:</u> 249,78 mg Pamidronato 10,43 mg Zolendronato
11	Pamidronato	<u>Inicio tratamiento:</u> 2006	9	Cada 4 meses	<u>Número de ciclos:</u> 27 <u>Dosis acumulativa:</u> 1124 mg

Osteonecrosis de los maxilares causada por bifosfonatos en niños con Osteogénesis imperfecta.

12	Pamidronato Zolendronato	<u>Inicio tratamiento:</u> 2000 con Pamidronato 2013 con Zolendronato	13 con Pamidronato 2 con Zolendronato	Cada 4 meses Pamidronato Cada 6 meses Zolendronato	<u>Número de ciclos:</u> 39 Pamidronato, 4 Zolendronato <u>Dosis acumulativa:</u> 1623,58 mg Pamidronato 11,42 mg Zolendronato
13	Pamidronato	<u>Inicio tratamiento:</u> 2001	14	Cada 4 meses	<u>Número de ciclos:</u> 33 <u>Dosis acumulativa:</u> 1373,8 mg

Tabla XXXI. BF administrado, inicio del tratamiento con BF, protocolo de administración de los BF, número de ciclos de los BF y dosis acumulativa de BF administrada a la muestra estudiada.

Se realizan en total 53 extracciones, 52 de dientes primarios y una de un mesiodens, en los 13 pacientes en tratamiento con BF i.v. (Tabla XXXII).

Los motivos de extracción fueron infección, caries, control de la erupción, restos radiculares y dientes supernumerarios (Tabla XXXII).

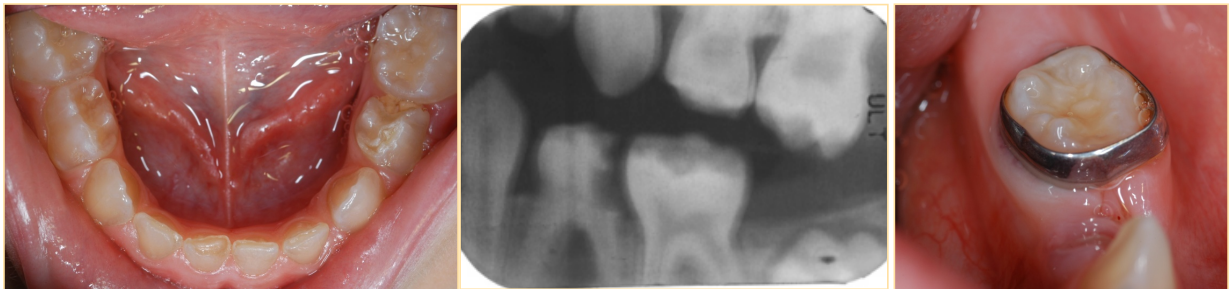
Paciente	Extracciones dentarias	Motivo de extracción
1	55, 65, 83	Caries, control de la erupción
2	75,84,65,53	Caries, control de la erupción
3	54,55,53	Resto radicular, control de la erupción
4	51,52,61,62,73,74,65,63,64	Resto radicular, infección, control de la erupción
5	63,73,74	Control de la erupción
6	65	Caries
7	51,64,82,72	Infección, caries, control de la erupción
8	54, 74, 84	Control de la erupción
9	81,71,72,52,51,61,53,54	Infección, caries, control de la erupción
10	83,53,63	Control de la erupción
11	Mesiodens	Supernumerario
12	63,84,51,62,72,74,71,81,64	Infección, Control de la erupción
13	55	Infección
TOTAL	53	

Tabla XXXII. Extracciones realizadas y motivo de extracción de los 13 pacientes de la muestra.

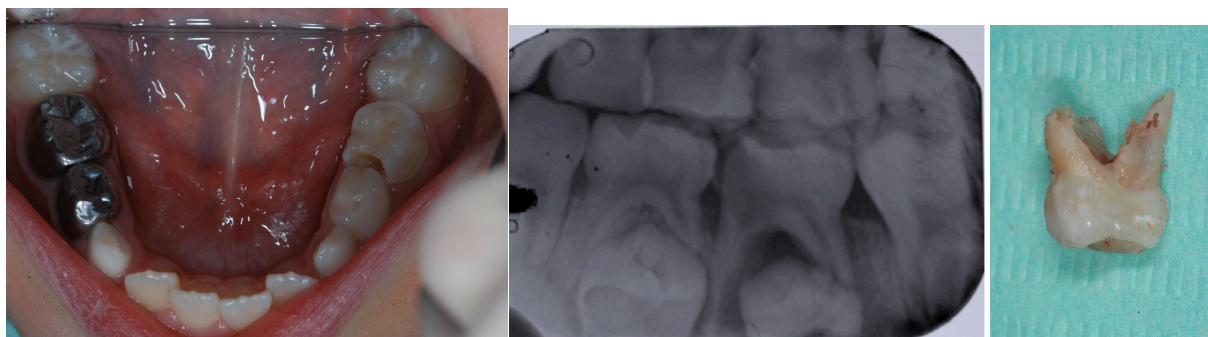
El 60,37% de los dientes extraídos eran maxilares. El 58,49% de las extracciones eran de dientes anteriores y se extrajeron por motivo de caries e infección, el 41,50% de las extracciones eran de dientes posteriores y se extrajeron por motivo de caries, infección y control de la erupción (Tabla XXXIII).

Extracciones dentarias	Porcentaje (%)	Motivo de extracción
Dientes maxilares	60,37	Infección, caries, control de la erupción, resto radicular
Dientes mandibulares	39,62	Infección, caries, control de la erupción
Dientes anteriores	58,49	Infección, caries
Dientes posteriores	41,50	Caries, infección, control de la erupción

Tabla XXXIII. Descripción de las extracciones realizadas según el motivo de extracción.



C **D** **E**
Figura 7 C. Fotografía intraoral en la que se observa caries en el primer molar temporal inferior izquierdo.
Figura 8 D. Radiografía intraoral de aleta de mordida en la que se observa caries en el primer molar temporal inferior izquierdo.
Figura 9 E. Fotografía intraoral post- extracción del primer molar temporal inferior izquierdo.



F

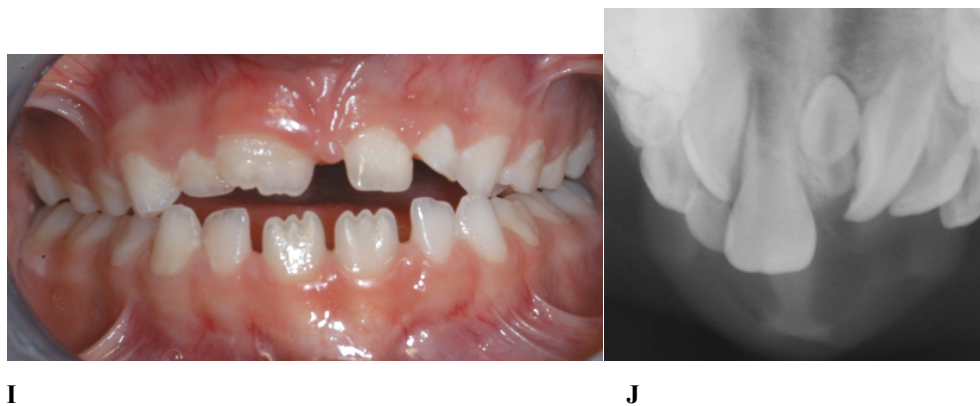
G

H

Figura 10 F. Fotografía intraoral en la que se observa caries en el segundo molar temporal inferior izquierdo.

Figura 11 G. Radiografía intraoral de aleta de mordida del segundo molar temporal inferior izquierdo que fue extraído por motivo de caries.

Figura 12 H. Fotografía del segundo molar temporal inferior izquierdo que fue extraído por motivo de caries.



I

J

Figura 13 I. Fotografía intraoral de un paciente que presentaba un diente supernumerario que fue extraído.

Figura 14 J. Radiografía periapical en la que se observa el diente supernumerario que fue extraído.



Figura 15. Radiografía panorámica en la que se observa el diente supernumerario que fue extraído.



K

L



M

N

Figura 16 K. Fotografía intraoral de un paciente al que se le realizaron extracciones por motivo de control de la erupción.

Figura 17 L. Fotografía intraoral de un paciente al que se le realizaron extracciones por motivo de control de la erupción.

Figura 18 M. Fotografía intraoral de un paciente al que se le realizaron extracciones por motivo de control de la erupción.

Figura 19 N. Fotografía intraoral de un paciente al que se le realizaron extracciones por motivo de control de la erupción.

Se realizó un examen clínico post-extracción a los 13 pacientes de la muestra, al seguir un proceso curativo normal y no haber signos clínicos de ONM no hubo necesidad de hacer pruebas radiográficas complementarias post-extracción.

En ninguno de los 13 pacientes recogidos en la muestra se diagnosticó la presencia de ONM. Ni la presencia de DI ni el tipo de OI parece estar relacionado con la ONM.

6.2 REVISIÓN SISTEMÁTICA

En relación al segundo objetivo que se plantea, se realiza una revisión sistemática para determinar la prevalencia de ONM, en niños y adolescentes con OI que reciben tratamiento con BF i.v.

La revisión sistemática que se realiza es cualitativa, se presenta la evidencia científica en forma descriptiva, sin análisis estadístico.

Un total de 10 artículos (11,34-42) fueron incluidos en esta revisión (Gráfico I). Los estudios de la revisión fueron publicados entre 2008 y 2014, todos investigaron la prevalencia de ONM en niños y adolescentes con OI.

Cuatro estudios son estudios de cohorte retrospectivos (34-36,38), dos son serie de casos (37,42), uno es una revisión sistemática (40), dos son revisiones bibliográficas (11,39) y uno es una serie de casos y revisión bibliográfica (41) (Tabla XXXIV).

AUTOR (AÑO)	REVISTA	TIPO DE ESTUDIO	TÍTULO
BROWN J (2008)	Clin Endocrinol	Retrospectivo	Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: does it occur in children?
CHAHINE C (2008)	J Pediatr	Retrospectivo	Tooth Extraction Socket Healing in Pediatric Patients Treated with Intravenous Pamidronate.
MALMGREN B (2008)	J Oral Pathol Med	Retrospectivo	No osteonecrosis in jaws of young patients with osteogenesis imperfecta treated with bisphosphonates.
SCHWARTZ S (2008)	J Can Dent Assoc	Serie de casos	Bisphosphonates, Osteonecrosis, Osteogenesis Imperfecta and Dental Extractions: A Case Series.
MAINES E (2012)	J Bone Miner Metab	Retrospectivo	Children and adolescents treated with neridronate for osteogenesis imperfecta show no evidence of any osteonecrosis of the jaw.
CHRISTOU J (2013)	Int J Paediatr Dent	Revisión bibliográfica	Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws and its relevance to children – a review.
HENNEDIGE A (2013)	J Oral Maxillofac Res	Revisión sistemática	Systematic Review on the Incidence of Bisphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaw in Children Diagnosed with Osteogenesis Imperfecta.

Osteonecrosis de los maxilares causada por bifosfonatos en niños con Osteogénesis imperfecta.

NGAN K (2013)	Dent Update	Serie de casos y revisión bibliográfica	The Risk of Bisphosphonate- Related Osteonecrosis of the Jaw in Children. A Case Report and Literature Review.
BHATT R (2014)	Aust Dent J	Revisión bibliográfica	The use of bisphosphonates in children: review of the literature and guidelines for dental management.
COSTA F (2014)	Case Rep Dent	Serie de casos	Clinical Aspects, Imaging Features, and Considerations on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis Risk in a Pediatric Patient with Osteogenesis Imperfecta.

Tabla XXXIV. Autor (año), revista, tipo de estudio y título de los artículos incluidos en la revisión sistemática.

Se establecen cuatro apartados en el análisis de los artículos incluidos en la revisión sistemática: muestra, terapia con BF, procedimiento dental realizado y método diagnóstico de ONM.

MUESTRA

El número de pacientes que recogen los estudios en la muestra oscila entre 1 y 278. Cinco estudios (36-38,41,42) incluyen pacientes sólo con OI pero dos estudios (34,35) incluyen pacientes con otras patología de hueso y desórdenes de tejido conectivo que también requieren terapia con BF i.v. El número de pacientes con OI recogidos en la muestra de los estudios oscila entre 1 y 221 con edades comprendidas entre los 0,2 y 23,4 años (Tabla XXXV).

ESTUDIO		DEMOGRAFÍA			SEXO	
AUTOR (AÑO)	SUJETOS	SUJETOS CON OI	RANGO EDAD (AÑOS/ MESES)	EDAD MEDIA PACIENTES (AÑOS/ MESES)	MUJER	HOMBRE
BROWN J (2008)	42	37	X	8,25	28	14
CHAHINE C (2008)	278	221	X	14,7	142	136
MALMGREN B (2008)	64	64	0,2-20,9	8,1	X	X
SCHWARTZ S (2008)	15	15	2-16	X	11	4
MAINES E (2012)	102	102	3,1-23,4	12	47	55

Osteonecrosis de los maxilares causada por bifosfonatos en niños con Osteogénesis imperfecta.

CHRISTOU J (2013)	X	X	X	X	X	X
HENNEDIGE A (2013)	X	X	X	X	X	X
NGAN K (2013)	1	1	12	X	1	X
BHATT R (2014)	X	X	X	X	X	X
COSTA F (2014)	1	1	10	X	X	1
TOTAL	503	441	0,2-23,4			

X= datos no indicados en el estudio publicado.

Tabla XXXV. Descripción de la muestra de los estudios incluidos: sujetos, rango de edad, edad media y sexo.

Los artículos de Brown y cols. y Maines y cols. recogen de forma más detallada el tipo de OI de los pacientes de la muestra (Tabla XXXVI).

TIPO DE OI				
AUTOR (AÑO)	TIPO I	TIPO III	TIPO IV	OTROS TIPOS
BROWN J (2008)	25	4	6	2
CHAHINE C (2008)	X	X	X	X
MALMGREN B (2008)	X	X	X	X
SCHWARTZ S (2008)	X	X	X	X
MAINES E (2012)	75	20	4	3
CHRISTOU J (2013)	X	X	X	X
HENNEDIGE A (2013)	X	X	X	X
NGAN K (2013)	X	1	X	X
BHATT R (2014)	X	X	X	X
COSTA F (2014)	X	X	X	X
TOTAL	100	25	10	5

X= datos no indicados en el estudio publicado.

Tabla XXXVI. Descripción del tipo de OI de los sujetos de los estudios incluidos.

TERAPIA CON BF

Los BF i.v. administrados son Neridronato, Zoledronato y/o Pamidronato, siendo este último el más empleado. La duración media de la terapia con BF i.v. se encuentra entre los 4,5 y 6,8 años (Tabla XXXVII).

BIFOSFONATO INTRAVENOSO					
AUTOR (AÑO)	BF	DURACIÓN MEDIA TTO CON BF (AÑOS)	RANGO DE DURACIÓN TTO CON BF	MEDIA DOSIS ACUMULATIVA DE BF	RANGO DE DOSIS ACUMULATIVA DE BF
BROWN J (2008)	Ácido zoledrónico y/o Pamidronato	6,5	X	X	29,4-1188 mg
CHAHINE C (2008)	Pamidronato	4,6	0,3-9	40 mg/kg	2,5-81mg/kg
MALMGREN B (2008)	Pamidronato	4,5	0,5-12,5	X	10-40 mg/m ²
SCHWARTZ S (2008)	Pamidronato	4,6	0-21,9	X	X
MAINES E (2012)	Neridronato	6,8	1-12,9	1679 mg	144-5307 mg
CHRISTOU J (2013)	X	X	X	X	X
HENNEDIGE A (2013)	X	X	X	X	X
NGAN K (2013)	Pamidronato	X	X	X	X
BHATT R (2014)	X	X	X	X	X
COSTA F (2014)	Pamidronato	X	X	X	X

X= datos no indicados en el estudio publicado.

BF= bifosfonato.

Tabla XXXVII. Descripción del tipo BF, duración media de la terapia con BF, rango de duración de la terapia con BF, media de la dosis acumulativa y rango de la dosis acumulativa de los BF de los estudios incluidos.

El protocolo de administración de los BF es el siguiente (Tabla XXXVIII):

AUTOR (AÑO)	BF	PROTOCOLO ADMINISTRACIÓN BF
BROWN J (2008)	Ácido zoledrónico y/o Pamidronato	Ácido zoledrónico: 1 mg/kg/dosis cada 2 meses Pamidronato: 0,04-0,05 mg/kg/dosis cada 4 meses
CHAHINE C (2008)	Pamidronato	9 mg/kg al año
MALMGREN B (2008)	Pamidronato	3 primeros meses: 10 mg/m ² 3 meses siguientes: 20 mg/m ² Resto del tratamiento: 30-40 mg/m ²
SCHWARTZ S (2008)	Pamidronato	0,5-1,5 mg/kg cada 4 meses
MAINES E (2012)	Neridronato	Primer año: 1mg/kg cada 3-4 meses Después: 2mg/kg cada 3-6 meses
CHRISTOU J (2013)	X	X
HENNEDIGE A (2013)	X	X
NGAN K (2013)	Pamidronato	1 mg/kg cada 3 meses
BHATT R (2014)	X	X
COSTA F (2014)	Pamidronato	0,5-1,5 mg/kg cada 4 meses

X= datos no indicados en el estudio publicado.

BF= bifosfonato.

Tabla XXXVIII. Protocolo de administración de los BF de los estudios incluidos.

PROCEDIMIENTO DENTAL REALIZADO

En todos los estudios los pacientes de la muestra fueron sometidos a cirugía dental durante la terapia con BF i.v. La cirugía dental incluyó extracciones quirúrgicas y no quirúrgicas y/o manipulación de hueso (Tabla XXXIX).

AUTOR (AÑO)	PROCEDIMIENTO DENTAL	MOTIVO DEL PROCEDIMIENTO DENTAL
BROWN J (2008)	En 11 pacientes 27 extracciones (20 dientes deciduos y 7 permanentes) y extracción de un odontoma	Caries, infección y control de la erupción
CHAHINE C (2008)	En 66 pacientes se realizan 250 extracciones (178 dientes deciduos y 72 permanentes). En 40 extracciones fue necesario realizar colgajo, osteotomía y odontosección.	Infección y control de la erupción
MALMGREN B (2008)	En 22 pacientes 30 extracciones	Infección y control de la erupción
SCHWARTZ S (2008)	En 15 pacientes 60 extracciones	Infección
MAINES E (2012)	A dos pacientes se les realizó una pulpectomía	Infección
CHRISTOU J (2013)	X	X
HENNEDIGE A (2013)	X	X
NGAN K (2013)	En un paciente 6 extracciones de dientes deciduos	Control de la erupción
BHATT R (2014)	X	X
COSTA F (2014)	En un paciente 3 extracciones de dientes deciduos	Control de la erupción
TOTAL	376 extracciones	Caries, infección y control de la erupción

X= datos no indicados en el estudio publicado.

Tabla XXXIX. Procedimiento dental y motivo del procedimiento dental de los estudios incluidos.

MÉTODO DIAGNÓSTICO DE ONM

En todos los estudios se realiza un examen clínico para el diagnóstico de ONM y en cuatro estudios (34,36,41,42) se empleó también la radiografía para el diagnóstico (Tabla XL).

AUTOR (AÑO)	MÉTODO DIAGNÓSTICO DE ONM
BROWN J (2008)	Examen clínico y radiografías
CHAHINE C (2008)	Examen clínico
MALMGREN B (2008)	Examen clínico y radiografías
SCHWARTZ S (2008)	Examen clínico
MAINES E (2012)	Examen clínico
CHRISTOU J (2013)	X
HENNEDIGE A (2013)	X
NGAN K (2013)	Examen clínico y radiografías
BHATT R (2014)	X
COSTA F (2014)	Examen clínico y radiografías

X= datos no indicados en el estudio publicado.

ONM: Osteonecrosis de los maxilares.

Tabla XL. Método diagnóstico de ONM de los estudios incluidos.

Los diez estudios incluidos en la revisión sistemática evalúan un total de 441 niños/adolescentes con OI con edades entre 0,2-23,4 años, a los que se les realiza un total de 376 extracciones. En ninguno de estos niños/adolescentes que han recibido tratamiento con BF i.v. entre 4,5-6,8 años se diagnostica la presencia de ONM.

VII. DISCUSIÓN

A la luz de las observaciones, algunos autores afirman que la presencia de ONM no ha sido demostrada en niños/adolescentes con OI, que reciben infusiones cíclicas de BF i.v. a los que se les realiza un procedimiento de extracción dental considerado un factor de riesgo de la ONM.

Del mismo modo, tras aportar una muestra de 13 niños/adolescentes con OI, a los que se les realiza un procedimiento de extracción dental mientras estaban en tratamiento con BF i.v, descartamos la presencia de ONM tras un periodo de observación clínico.

Se analizan, en la revisión sistemática y serie de casos presentada, un total de 454 niños/adolescentes con OI (Tabla XLI).

Chahine y cols. aportan la muestra más numerosa con 221 sujetos con OI, seguido de Maines y cols. y Malmgren y cols. con una aportación de 102 y 64 sujetos respectivamente. En nuestro estudio se evalúa la incidencia de ONM en 13 niños/adolescentes con OI (Tabla XLI).

Los sujetos de los artículos incluidos en la revisión sistemática tienen edades comprendidas entre los 0,2 y 23,4 años. En nuestro estudio se incluyen pacientes desde los 8 hasta los 19 años de edad (Tabla XLI).

No todos los artículos incluidos en la revisión sistemática reflejan el sexo de los sujetos de la muestra. En la serie de casos presentada en nuestro estudio el 69,23% son niños (Tabla XLI).

El tipo de OI tampoco se refleja en todos los artículos incluidos en la revisión sistemática. Los artículos de Brown y cols. y Maines y cols. son los únicos que hacen referencia a esta cuestión. En nuestro estudio se incluyen dos pacientes con OI tipo I, 7 pacientes con OI tipo III y 4 pacientes con OI tipo IV (Tabla XLI).

ESTUDIO	DEMOGRAFÍA				SEXO		TIPO DE OI			
AUTOR (AÑO)	SUJETOS	SUJETOS CON OI	RANGO EDAD (AÑOS/ MESES)	EDAD MEDIA PACIENTES (AÑOS /MESES)	MUJER	HOMBRE	I	III	IV	OTROS TIPOS
BROWN J (2008)	42	37	X	8,25	28	14	25	4	6	2
CHAHINE C (2008)	278	221	X	14,7	142	136	X	X	X	X
MALMGREN B (2008)	64	64	0,2-20,9	8,1	X	X	X	X	X	X
SCHWARTZ S (2008)	15	15	2-16	X	11	4	X	X	X	X
MAINES E (2012)	102	102	3,1-23,4	12	47	55	75	20	4	3
CHRISTOU J (2013)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
HENNEDIGE A (2013)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
NGAN K (2013)	1	1	12	X	1	X	X	X	X	X
BHATT R (2014)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
COSTA F (2014)	1	1	10	X	X	1	X	X	X	X
ARIÑO L (2015)	13	13	8-19	14,33	4	9	2	7	4	0
TOTAL	516	454	0,2-23,4							

X= datos no indicados en el estudio publicado.

Tabla XLI. Descripción del número de sujetos, edad, sexo y tipo de OI de los niños/adolescentes evaluados.

Los BF i.v. administrados a los niños/adolescentes con OI en los artículos revisados son Neridronato, Zolendronato y Pamidronato. Este último es el más empleado en nuestro estudio, ya que 61,53% de los pacientes reciben pamidronato y 38,46% de los pacientes reciben pamidronato y zolendronato. La duración de la terapia con BF en los artículos incluidos en la revisión sistemática se encuentra entre los 4,5 y 6,8 años. En nuestro estudio los sujetos reciben terapia con BF i.v. durante una media de 11,61 años (Tabla XLII).

Las dosis acumulativas de los estudios revisados se reflejan en la Tabla XLII. En nuestro estudio la dosis acumulativa de pamidronato oscila entre 249 - 1748,47 mg. Los pacientes de la muestra reciben una media de 1245,56 mg de pamidronato durante una media de 10,84 años. La dosis acumulativa de zolendronato oscila entre 5 - 11,42 mg, una media de 8,16 mg de zolendronato durante una media de 2 años (Tabla XLII).

BF INTRAVENOSO					
AUTOR (AÑO)	BF	DURACIÓN MEDIA TTO CON BF (AÑOS/ MESES)	RANGO DE DURACIÓN TTO CON BF (AÑOS/MESES)	MEDIA DOSIS ACUMULATIVA DE BF	RANGO DE DOSIS ACUMULATIVA DE BF
BROWN J (2008)	Ácido zoledrónico y/o Pamidronato	6,5	X	X	29,4-1188 mg
CHAHINE C (2008)	Pamidronato	4,6	0,3-9	40 mg/kg	2,5-81mg/kg
MALMGREN B (2008)	Pamidronato	4,5	0,5-12,5	X	10-40 mg/m ²
SCHWARTZ S (2008)	Pamidronato	4,6	0-21,9	X	X
MAINES E (2012)	Neridronato	6,8	1-12,9	1679 mg	144-5307 mg
CHRISTOU J (2013)	X	X	X	X	X
HENNEDIGE A (2013)	X	X	X	X	X
NGAN K (2013)	Pamidronato	X	X	X	X
BHATT R (2014)	X	X	X	X	X
COSTA F (2014)	Pamidronato	X	X	X	X
ARIÑO L (2015)	Pamidronato y/o	Pamidronato: 10,84	Pamidronato: 3-14	Pamidronato: 1245,56 mg	Pamidronato: 249 -1748,47 mg
	Zolendronato	Zolendronato: 8,16	Zolendronato: 0-2	Zolendronato: 8,16 mg	Zolendronato: 5- 11,42 mg

X= datos no indicados en el estudio publicado.

BF= bifosfonato.

Tabla XLII. Descripción del tipo BF, duración media de la terapia con BF, rango de duración de la terapia con BF, media de la dosis acumulativa y rango de la dosis acumulativa de los niños/adolescentes evaluados.

En todos los estudios incluidos en la revisión sistemática los pacientes de la muestra fueron sometidos a un procedimiento dental invasivo durante la terapia con BF i.v. La cirugía dental incluyó extracciones quirúrgicas y no quirúrgicas y/o manipulación de hueso. Las extracciones realizadas en los sujetos pertenecientes a los artículos incluidos en la revisión sistemática suman un total de 376. En nuestro estudio se realizan 53 extracciones no quirúrgicas. Los motivos de extracción son los siguientes: infección, caries, control de la erupción, restos radiculares y dientes supernumerarios (Tabla XLIII).

AUTOR (AÑO)	PROCEDIMIENTO DENTAL	MOTIVO DEL PROCEDIMIENTO DENTAL
BROWN J (2008)	En 11 pacientes 27 extracciones (20 dientes deciduos y 7 permanentes) y extracción de un odontoma	Caries, infección y control de la erupción
CHAHINE C (2008)	En 66 pacientes se realizan 250 extracciones (178 dientes deciduos y 72 permanentes). En 40 extracciones fue necesario realizar colgajo, osteotomía y odontosección.	Infección y control de la erupción
MALMGREN B (2008)	En 22 pacientes 30 extracciones	Infección y control de la erupción
SCHWARTZ S (2008)	En 15 pacientes 60 extracciones	Infección
MAINES E (2012)	A dos pacientes se les realizó una pulpectomía	Infección
CHRISTOU J (2013)	X	X
HENNEDIGE A (2013)	X	X
NGAN K (2013)	En un paciente 6 extracciones de dientes deciduos	Control de la erupción
BHATT R (2014)	X	X
COSTA F (2014)	En un paciente 3 extracciones de dientes deciduos	Control de la erupción
ARIÑO L (2015)	En 13 pacientes 52 extracciones de dientes primarios y 1 extracción de un mesiodens	Infección, caries, control de la erupción, restos radiculares y dientes supernumerarios
TOTAL	429 extracciones	Infección, caries, control de la erupción, restos radiculares y dientes supernumerarios

X= datos no indicados en el estudio publicado.

Tabla XLIII. Procedimiento dental y motivo de extracción de los niños/adolescentes evaluados.

En todos los estudios incluidos en la revisión sistemática se realiza un examen clínico para el diagnóstico de ONM y en 4 estudios se empleó también la radiografía panorámica para el diagnóstico. En nuestro estudio solo se realiza un examen clínico a los pacientes al no haber signos de ONM en ninguno de ellos (Tabla XLIV).

AUTOR (AÑO)	MÉTODO DIAGNÓSTICO DE ONM
BROWN J (2008)	Examen clínico y radiografías
CHAHINE C (2008)	Examen clínico
MALMGREN B (2008)	Examen clínico y radiografías
SCHWARTZ S (2008)	Examen clínico
MAINES E (2012)	Examen clínico
CHRISTOU J (2013)	X
HENNEDIGE A (2013)	X
NGAN K (2013)	Examen clínico y radiografías
BHATT R (2014)	X
COSTA F (2014)	Examen clínico y radiografías
ARIÑO L (2015)	Examen clínico

X= datos no indicados en el estudio publicado.

Tabla XLIV. Método diagnóstico de ONM de los niños/adolescentes evaluados.

Considerando el pequeño número de niños/adolescentes tratados en comparación a los pacientes adultos, no se puede descartar la aparición de casos de ONM en niños/adolescentes en un futuro.

Así mismo, las características óseas de los niños/adolescentes son diferentes a la de los adultos. En el paciente adulto hay un menor "turnover" del hueso y menor aporte vascular, características que podrían predisponer a la presencia de ONM.

Todos los casos diagnosticados de ONM han sido en adultos, mayores de 60 años, que presentaban factores de riesgo como enfermedades oncológicas, inmunosupresión, tratamiento con quimioterapia, administración de otros medicamentos, como los esteroides, mala higiene y enfermedad periodontal.

La ausencia de patologías añadidas y la administración de dosis más bajas en niños/adolescentes reduzcan probablemente el riesgo de ONM.

VIII. CONCLUSIONES

1. Ni en la revisión de casos publicados ni en nuestra serie de casos hemos encontrado la presencia de ONM en niños-adolescentes con OI que reciben regularmente tratamiento con BF i.v., después de un procedimiento de extracción.
2. La reciente incorporación de nuevos fármacos más potentes a la terapéutica de estos pacientes como el BF i.v. (Zolendronato) e inhibidores del RANKL (Denosumab) pone de manifiesto la necesidad de evaluar la presencia de ONM en este grupo de pacientes en futuros estudios.
3. En consecuencia los beneficios de los tratamientos orales planificados en estos niños, parece que estarían por encima de los posibles inconvenientes. Sin embargo, el profesional debe ser consciente del riesgo potencial de ONM en niños-adolescentes con OI que reciben tratamiento con BF i.v. y aplicar todos los cuidados y protocolos que tiendan a reducir el riesgo también en este colectivo, lo que implica una actualización constante.

IX. BIBLIOGRAFÍA

1. Gutiérrez MP, Molina AM, Prieto L, Parra JI, Bueno AN. Osteogénesis imperfecta: nuevas prespectivas. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2013;4(1):107-118.
2. Huber M. Osteogenesis imperfecta. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 103(3): 314-320.
3. Glorieux F. Osteogenesis imperfecta. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008; 22(1): 85-100.
4. Forlino A, Cabral WA, Barnes AM, Marini JC. New perspectives on osteogenesis imperfecta. *Nat Rev Endocrinol* 2011;7(9):540-557.
5. Dwan K, Phillipi C, Steiner R, Basel D. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;7.
6. Castillo H, Samson-Fang L. Effects of bisphosphonates in children with osteogenesis imperfecta: an AACPDm systematic review. *Dev Med Child Neurol* 2009; 51(1): 17-29.
7. Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, Lanoue G, Travers R. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med* 1998;339(14):947-952.
8. Aström E, Söderhäll S. Beneficial effect of long term intravenous bisphosphonate treatment of osteogenesis imperfecta. *Arch Dis Child* 2002; 86(5): 356-364.
9. Russell R. Bisphosphonates: mode of action and pharmacology. *Pediatrics* 2007; 119 Suppl 2S150-S162.
10. Atanes-Bonome P, Atanes-Bonome A, Ríos-Lage P, Atanes-Sandoval A. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Semergen* 2014; 40(3): 143-148.
11. Bhatt R, Hibbert S, Munns C. The use of bisphosphonates in children: review of the literature and guidelines for dental management. *Aust Dent J* 2014;59(1):9-19.
12. Rauch F, Glorieux F. Bisphosphonate treatment in osteogenesis imperfecta: which drug, for whom, for how long?. *Ann Med* 2005; 37(4): 295-302.
13. Rauch F, Glorieux F. Treatment of children with osteogenesis imperfecta. *Curr Osteoporos Rep* 2006; 4(4): 159-164.

14. Rauch F, Munns C, Land C, Glorieux F. Pamidronate in children and adolescents with osteogenesis imperfecta: effect of treatment discontinuation. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(4): 1268-1274.
15. Gökşen D, Coker M, Darcan S, Köse T, Kara S. Low-dose intravenous pamidronate treatment in osteogenesis imperfecta. *Turk J Pediatr* 2006; 48(2): 124-129.
16. Rauch F. Bisphosphonate therapy in children with osteogenesis imperfecta. *BoneKEy-Osteovision* 2004;1(5):5-8.
17. Rauch F, Travers R, Glorieux F. Pamidronate in children with osteogenesis imperfecta: histomorphometric effects of long-term therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(2): 511-516.
18. Shaw NJ, Bishop NJ. Bisphosphonate treatment of bone disease. *Arch Dis Child* 2005;90(5):494-499.
19. Bagán JV, Diz Dios P, Gallego L, Infante-Cossío P, Jiménez Y, Junquera L, et al. Recomendaciones para la prevención de la osteonecrosis de los maxilares (ONM) en pacientes con cáncer tratados con bisfosfonatos intravenosos. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2008;13(3):161-167.
20. Bagan J, Jimenez Y, Murillo J, Hernandez S, Poveda R, Scully C, et al. Jaw osteonecrosis associated with bisphosphonates: multiple exposed areas and its relationship to teeth extractions. Study of 20 cases. *Oral Oncol* 2006; 42(3): 327-329.
21. Marx R. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61(9): 1115-1117.
22. Bagan J, Murillo J, Jimenez Y, Poveda R, Milian M, Scully C, et al. Avascular jaw osteonecrosis in association with cancer chemotherapy: series of 10 cases. *J Oral Pathol Med* 2005; 34(2): 120-123.
23. Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster D, Ebeling P, Shane E, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2007; 22(10): 1479-1491.

24. Mariotti A. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *J Dent Educ* 2008; 72(8): 919-929.
25. Marx R, Cillo J, Ulloa J. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65(12): 2397-2410.
26. Izzotti A, Menini M, Pulliero A, Dini G, Cartiglia C, Baldi D, et al. Biphosphonates-associated osteonecrosis of the jaw: the role of gene-environment interaction. *J Prev Med Hyg* 2013; 54(3): 138-145.
27. Bagan J, Scully C, Sabater V, Jimenez Y. Osteonecrosis of the jaws in patients treated with intravenous bisphosphonates (BRONJ): A concise update. *Oral Oncol* 2009; 45(7): 551-554.
28. Rasmusson L, Abtahi J. Bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw: an update on pathophysiology, risk factors, and treatment. *Int J Dent* 2014; : 471035-471035.
29. Marx R, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63(11): 1567-1575.
30. Bagan J, Jimenez Y, Diaz J, Murillo J, Sanchis J, Scully C, et al. Osteonecrosis of the jaws in intravenous bisphosphonate use: Proposal for a modification of the clinical classification. *Oral Oncol* 2009; 45(7): 645-646.
31. Bagan J, Hens-Aumente E, Leopoldo-Rodado M, Poveda-Roda R, Bagan L. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: study of the staging system in a series of clinical cases. *Oral Oncol* 2012; 48(8): 753-757.
32. García-Ferrer L, Bagán J, Martínez-Sanjuan V, Hernandez-Bazan S, García R, Hervas V, et al. MRI of mandibular osteonecrosis secondary to bisphosphonates. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 190(4): 949-955.
33. Bedogni A, Saia G, Bettini G, Tronchet A, Totola A, Blandamura S, et al. Long-term outcomes of surgical resection of the jaws in cancer patients with bisphosphonate-related osteonecrosis. *Oral Oncol* 2011; 47(5): 420-424.

34. Brown J, Ramalingam L, Zacharin M. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: does it occur in children?. *Clin Endocrinol* 2008; 68(6): 863-867.
35. Chahine C, Cheung M, Head T, Schwartz S, Glorieux F, Rauch F. Tooth extraction socket healing in pediatric patients treated with intravenous pamidronate. *J Pediatr* 2008; 153(5): 719-720.
36. Malmgren B, Aström E, Söderhäll S. No osteonecrosis in jaws of young patients with osteogenesis imperfecta treated with bisphosphonates. *J Oral Pathol Med* 2008; 37(4): 196-200.
37. Schwartz S, Joseph C, Iera D, Vu D. Bisphosphonates, osteonecrosis, osteogenesis imperfecta and dental extractions: a case series. *J Can Dent Assoc* 2008; 74(6): 537-542.
38. Maines E, Monti E, Doro F, Morandi G, Cavarzere P, Antoniazzi F. Children and adolescents treated with neridronate for osteogenesis imperfecta show no evidence of any osteonecrosis of the jaw. *J Bone Miner Metab* 2012; 30(4): 434-438.
39. Christou J, Johnson A, Hodgson T. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws and its relevance to children--a review. *Int J Paediatr Dent* 2013; 23(5): 330-337.
40. Henedige A, Jayasinghe J, Khajeh J, Macfarlane T. Systematic review on the incidence of bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw in children diagnosed with osteogenesis imperfecta. *J Oral Maxillofac Res* 2014; 4(4): e1.
41. Ngan K, Bowe J, Goodger N. The risk of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in children. A case report and literature review. *Dent Update* 2013; 40(9): 733.
42. Costa F, Chaves F, Nogueira A, Rodrigues Carvalho F, Pereira K, Fonteles C, et al. Clinical aspects, imaging features, and considerations on bisphosphonate-related osteonecrosis risk in a pediatric patient with osteogenesis imperfecta. *Case Rep Dent* 2014;1-5.
43. Ferrán M. SPSS para Windows. Programación y Análisis Estadístico. Mc Graw Hill; 1996.

44. Urrutia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. Medicina clínica 2010;135(11):507-511.
45. Aarts JWM, van den Haak P, Nelen WLDM, Tuil WS, Faber MJ, Kremer JAM. Patient-focused Internet interventions in reproductive medicine: a scoping review. Hum Reprod Upd 2012;18(2):211-227.
46. Wells G, Shea B, O'connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses 2000.

Osteonecrosis de los maxilares causada por bifosfonatos en niños con Osteogénesis imperfecta.

X. ANEXOS

Anexo 1:

CÓDIGO.....

CONSENTIMIENTO INFORMADO / ASENTIMIENTO DEL MENOR

Doy mi consentimiento para la exploración odontológica de mi hijo/a:
.....(*), y formar parte de un estudio cuyo objetivo es la investigación de las repercusiones orales y craneofaciales de la Osteogénesis Imperfecta, y que llevan a cabo Profesores Odontopediatras de la Facultad de Odontología de la Universidad Complutense de Madrid (Curso de Postgrado: Especialista en odontología integrada en el niño con necesidades especiales), en colaboración con Pediatras del Hospital Universitario de Getafe.

Se me ha explicado que la exploración será realizada por Médicos Estomatólogos y Odontólogos, especialistas en Odontopediatría, y consistirá en un examen clínico de la boca, y una exploración radiográfica, que consta de una radiografía panorámica, para el diagnóstico de alteraciones no visibles al examen clínico y, si hay alguna maloclusión que requiere tratamiento correctivo, una teleradiografía lateral de cráneo para el diagnóstico ortodóncico.

Me comunicarán todos aquellos hallazgos relevantes para su salud y, en su caso, las orientaciones terapéuticas adecuadas.

Durante todo el proceso se protegerá la máxima confidencialidad del niño/a mediante un código numérico, respetando la Ley Orgánica de Protección de Datos de carácter personal, 15/1999 de 13 de diciembre.

Soy consciente de mi participación voluntaria y de la posibilidad de renunciar a formar parte del estudio en cualquier momento.

Madrid, a de de 200....

Nombre del firmante:.....
DNI:..... Firma:

Nombre del informante /médico/odontólogo:.....
DNI /nº de Colegiado:..... Firma:

(*) El niño recibirá información adaptada a su nivel de entendimiento y se le solicitará su asentimiento y consentimiento, en mayores de 11 años.

Anexo 2:



Informe Dictamen Protocolo Favorable

C.P. - C.I. 13/033-E

22 de febrero de 2013

CEIC Hospital Clínico San Carlos

Dra. Mar García Arenillas
Secretaria del CEIC Hospital Clínico San Carlos

CERTIFICA

Que el CEIC Hospital Clínico San Carlos en su reunión del día 20/02/2013, acta 2.2/13 y una vez resueltas las aclaraciones solicitadas, ha evaluado la propuesta del investigador referida al estudio:

Título: "Estudio del desarrollo craneofacial, unión craneocervical y dental y sus alteraciones, en niños con Osteogénesis Imperfecta tratados con bisfosfonatos"

Que en este estudio:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son adecuados para llevar a cabo el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto de los postulados éticos.
- Se cumplen los preceptos éticos formulados en la Orden SAS 3470/2009 y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa aplicable en función de las características del estudio.

Es por ello que el Comité informa favorablemente sobre la realización de dicho proyecto por el **Dr. M. Joaquín de Nova García** como investigador principal en la Facultad de Odontología de la Universidad Complutense de Madrid.

Lo que firmo en Madrid, a 22 de febrero de 2013

Dra. Mar García Arenillas
Secretaria del CEIC Hospital Clínico San Carlos

Anexo 3:

Ayuda de la Fundación Mutua Madrileña.

X Convocatoria para la adjudicación de Ayudas a Proyectos de Investigación en salud 2013 (AP123942013).

Investigador principal: M. Joaquín de Nova García.



Osteonecrosis de los maxilares causada por bifosfonatos en niños con Osteogénesis imperfecta.